

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. September 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/085220 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 285/135**,
417/06, 417/12, A61K 31/4439, 31/433

(DE). **ZENKE, Frank** [DE/DE]; Schulzengasse 7, 64291
Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000908

(74) **Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

31. Januar 2005 (31.01.2005)

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 009 933.2

26. Februar 2004 (26.02.2004) DE

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **BURGDORF, Lars**
[DE/DE]; Gabelsbergerstrasse 21, 60389 Frankfurt am
Main (DE). **BUCHSTALLER, Hans-Peter** [AT/DE];
Neckarstrasse 6, 64347 Griesheim (DE). **STIEBER,**
Frank [DE/DE]; Max-Reger-Strasse 16, 69121 Heidel-
berg (DE). **ANZALI, Soheila** [DE/DE]; Am Alten Berg
13, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **AMENDT, Chris-**
tiane [DE/DE]; Barkhausstrasse 22, 64289 Darmstadt
(DE). **GREINER, Hartmut** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57,
64331 Weiterstadt (DE). **GRELL, Matthias** [DE/DE];
Lindenweg 44, 64291 Darmstadt (DE). **SIRRENBURG,**
Christian [DE/DE]; Taunusstrasse 10, 64289 Darmstadt

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

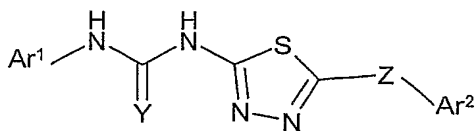
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** USE OF THIADIAZOLE UREA DERIVATIVES

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON THIADIAZOLHARNSTOFFDERIVATEN



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of compounds of for-
mula (I) where Ar¹, Ar² and Z have the meanings given in claim 1, for
the prophylaxis and/or treatment of diseases in which the inhibition,
regulation and/or modulation of signal transduction of kinases, in par-
ticular of RAF kinases plays a role.

(57) **Zusammenfassung:** Verwendung von Verbindungen der Formel (I) worin Ar¹, Ar² und Z die in Patentanspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modu-
lation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der RAF-Kinasen, eine Rolle spielt.



WO 2005/085220 A1

Verwendung von Thiadiazolharnstoffderivaten

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Serin/Threonin- und/oder Tyrosin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwen-
10 dung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter Krankheiten.

Die vorliegende Erfindung betrifft besonders die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur
15 Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere Tumoren und/oder Krankheiten, die durch Angiogenese verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Verbindungen der Formel I sind wirksame Inhibitoren der Tyrosinkinasen, insbesondere TIE-2 und VEGFR, und der Raf-Kinasen.

20 Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I die Signaltransduktion, die durch Kinasen vermittelt wird, insbesondere durch Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen, hemmen, regulieren und/oder
25 modulieren können. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren von Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen. So können die Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten
30 eingesetzt werden, die durch Kinasen und/oder durch kinase-vermittelte Signaltransduktion bzw. durch Angiogenese verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Somit eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs, Tumor-
35 wachstum, Arteriosklerose, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, Entzündungserkrankungen und dergleichen bei Säugetieren.

Bei den Tyrosinkinasen handelt es sich um eine Klasse von Enzymen, die die Übertragung des endständigen Phosphats des Adenosintriphosphats auf Tyrosinreste bei Proteinsubstraten katalysieren. Man nimmt an, dass
5 den Tyrosinkinasen bei verschiedenen Zellfunktionen über die Substratphosphorylierung eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion zukommt. Obwohl die genauen Mechanismen der Signaltransduktion noch unklar sind, wurde gezeigt, dass die Tyrosinkinasen wichtige Faktoren bei
10 der Zellproliferation, der Karzinogenese und der Zelldifferenzierung darstellen.

Die Tyrosinkinasen lassen sich in Rezeptor-Tyrosinkinasen und zytosolische Tyrosinkinasen einteilen. Die Rezeptor-Tyrosinkinasen weisen einen extrazellulären Teil, einen Transmembranteil und einen
15 intrazellulären Teil auf, während die zytosolischen Tyrosinkinasen ausschließlich intrazellulär vorliegen.

Die Rezeptor-Tyrosinkinasen bestehen aus einer Vielzahl von Transmembranrezeptoren mit unterschiedlicher biologischer Wirksamkeit. So wurden ungefähr 20 verschiedene Unterfamilien von Rezeptor-Tyrosinkinasen identifiziert. Eine Tyrosinkinase-Unterfamilie, die die Bezeichnung EGFR- oder HER-Unterfamilie trägt, besteht aus EGFR, HER2, HER3 und
20 HER4. Zu den Liganden dieser Rezeptor-Unterfamilie zählen der Epithel-Wachstumsfaktor (EGF), der Gewebewachstumsfaktor (TGF- α), Amphiregulin, HB-EGF, Betacellulin und Heregulin. Die Insulin-Unterfamilie, zu der INS-R, IGF-IR und IR-R zählen, stellt eine weitere Unterfamilie dieser
25 Rezeptor-Tyrosinkinasen dar. Die PDGF-Unterfamilie beinhaltet den PDGF- α - und - β -Rezeptor, CSFIR, c-kit und FLK-II. Außerdem gibt es die FLK-Familie, die aus dem Kinaseinsertdomänenrezeptor (KDR) oder VEGFR-2, der fötalen Leberkinase-1 (FLK-1), der fötalen Leberkinase-4 (FLK-4) und der fms-Tyrosinkinase-1 (flt-1) oder VEGFR-1 besteht. Die
30 PDGF- und FLK-Familie werden üblicherweise aufgrund der zwischen den beiden Gruppen bestehenden Ähnlichkeiten in der Gruppe der Splitkinase-

Domänen Rezeptor-Tyrosinkinasen zusammengefasst (Laird, A. D. und J. M. Cherrington, Expert. Opin. Investig. Drugs 12(1): 51-64, 2003). Für eine genaue Diskussion der Rezeptor-Tyrosinkinasen siehe die Arbeit von Plowman et al., DN & P 7(6):334-339, 1994, die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Die zytosolischen Tyrosinkinasen bestehen ebenfalls aus einer Vielzahl von Unterfamilien, darunter Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK. Jede dieser Unterfamilien ist weiter in verschiedene Untergruppen unterteilt. So stellt zum Beispiel die Src-Unterfamilie eine der größten Unterfamilien dar. Sie beinhaltet Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr und Yrk. Die Src-Enzymunterfamilie wurde mit der Onkogenese in Verbindung gebracht. Für eine genauere Diskussion der zytosolischen Tyrosinkinasen, siehe die Arbeit von Bolen, Oncogene, 8:2025-2031 (1993), die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Sowohl die Rezeptor-Tyrosinkinasen als auch die zytosolischen Tyrosinkinasen sind an Signalübertragungswegen der Zelle, die zu Leidenszuständen wie Krebs, Schuppenflechte und Hyperimmunreaktionen führen, beteiligt.

Krebs ist eine Krankheit, deren Ursachen in einer gestörten Signaltransduktion zu sehen sind. Insbesondere deregulierte Signaltransduktion über Tyrosinkinasen spielt eine Hauptrolle beim Wachstum und der Ausbreitung von Krebs (Blume-Jensen, P. und T. Hunter, Nature 411: 355-365, 2001; Hanahan D. und R. A. Weinberg, Cell 100:57-70, 2000). Tyrosinkinasen und insbesondere Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie die an sie bindenden Wachstumsfaktoren können so an deregulierter Apoptose, Gewebeinvasion, Metastasierung und allgemein an Signaltransduktionsmechanismen, die zu Krebs führen, beteiligt sein.

Rezeptor-Tyrosinkinasen spielen insbesondere eine Rolle bei der Angiogenese, ein weiterer wichtiger Mechanismus beim Wachstum und Ausbreitung von Krebs (Mustonen und Alitalo, J. Cell Biol. 129:895-898, 1995). Eine dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen ist die fötale Leberkinase 1, auch FLK-1 genannt. Das menschliche Analog der FLK-1 ist der kinase-insert-domänenhaltige Rezeptor KDR, der auch unter der Bezeichnung Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 2 bzw. VEGFR-2 bekannt ist, da er VEGF hochaffin bindet. Die Maus-Version dieses Rezeptors wurde NYK genannt (Oelrichs et al., Oncogene 8(1):11-15, 1993). VEGF und KDR stellen ein Liganden-Rezeptor-Paar dar, das eine wesentliche Rolle bei der Proliferation der Gefäßendothelzellen und der Bildung und Sprossung der Blutgefäße, die als Vaskulogenese bzw. Angiogenese bezeichnet werden, spielt.

Die Angiogenese ist durch eine übermäßig starke Aktivität des Gefäßendothelwachstumsfaktors (VEGF) gekennzeichnet. Der VEGF besteht eigentlich aus einer Familie von Liganden (Klagsburn und D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7:259-270, 1996). Der VEGF bindet den hochaffinen transmembranösen Tyrosinkinaserezeptor KDR und die verwandte fms-Tyrosinkinase-1, auch unter der Bezeichnung Flt-1 oder Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 1 (VEGFR-1) bekannt. Aus Zellkultur- und Gen-Knockout-Versuchen geht hervor, dass jeder Rezeptor zu unterschiedlichen Aspekten der Angiogenese beiträgt. Der KDR führt die mitogene Funktion des VEGF herbei, während Flt-1 nicht-mitogene Funktionen, wie diejenigen, die mit der Zelladhäsion in Zusammenhang stehen, zu modulieren scheint. Eine Hemmung des KDR moduliert daher das Niveau der mitogenen VEGF-Aktivität. Tatsächlich wurde gezeigt, dass das Tumorstadium von der antiangiogenen Wirkung der VEGF-Rezeptor-Antagonisten beeinflusst wird (Kim et al., Nature 362, S. 841-844, 1993).

Die VEGF-Expression ist auch in hypoxischen Regionen von tierischen und menschlichen Tumoren neben Nekrosezonen stark erhöht. Der VEGF

wird außerdem durch die Expression der Onkogene ras, raf, src und p53-Mutante (die alle bei der Bekämpfung von Krebs von Bedeutung sind) hinaufreguliert. Monoklonale anti-VEGF-Antikörper hemmen bei der Nacktmaus das Wachstum menschlicher Tumore. Die gleichen
5 Tumorzellen exprimieren in Kultur weiterhin VEGF, aber hier verringern die Antikörper die Zellteilungsrate nicht, d.h. der aus Tumoren stammende VEGF wirkt nicht als autokriner mitogener Faktor. Der VEGF trägt stattdessen in vivo dadurch zum Tumorwachstum bei, dass er durch seine
10 parakrine Gefäßendothelzellen-Chemotaxis- und -Mitogeneseaktivität die Angiogenese fördert. Die monoklonalen anti-VEGF-Antikörper hemmen auch das Wachstum von typischerweise weniger stark vaskularisierten Human-Kolonkarzinomen bei thymuslosen Mäusen und verringern die
15 Anzahl der aus inokulierten Zellen entstehenden Tumore.

Feste Tumore können mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt werden, da diese Tumore für die Bildung der zur Unterstützung ihres Wachstums erforderlichen Blutgefäße auf Angiogenese angewiesen sind. Zu diesen
20 festen Tumoren zählen die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom.

Zu weiteren Beispielen fester Tumore zählen Karzinome, bei denen eine Überexpression oder Aktivierung von Raf-aktivierenden Onkogenen (z.B. K-ras, erb-B) beobachtet wird. Zu diesen Karzinomen zählen
25 Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom. Hemmstoffe dieser Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen eignen sich daher zur Vorbeugung und Behandlung von proliferativen Krankheiten, die durch diese Enzyme
30 bedingt sind.

Die angiogene Aktivität des VEGF ist nicht auf Tumore beschränkt. Der
35 VEGF ist auch für die bei diabetischer Retinopathie in bzw. in der Nähe der Retina produzierte angiogene Aktivität verantwortlich. Dieses

Gefäßwachstum in der Retina führt zu verminderter Sehkraft und schließlich zur Erblindung. Die VEGF-mRNA- und -protein-Spiegel im Auge, die zur Gefäßneubildung führen, werden durch Leiden wie Netzhautvenenokklusion beim Primaten sowie verringertem pO_2 -Spiegel bei der Maus, weiter erhöht. Intraokular injizierte monoklonale anti-VEGF-Antikörper oder VEGF-Rezeptor-Immunkonjugate, hemmen sowohl im Primaten- als auch im Nagetiermodell die Gefäßneubildung im Auge. Unabhängig vom Grund der Induktion des VEGF bei der diabetischen Retinopathie des Menschen, eignet sich die Hemmung des VEGFR im Auge zur Behandlung dieser Krankheit.

Die Expression eines VEGF-bindenden Konstrukts von Flk-1, Flt-1, dem zur Entfernung der zytoplasmatischen Tyrosinkinasedomänen, jedoch unter Beibehaltung eines Membranankers, verkürzten Maus-KDR-Rezeptorhomologs, in Viren stoppt praktisch das Wachstum eines transplantierbaren Glioblastoms bei der Maus, vermutlich aufgrund des dominant-negativen Mechanismus der Heterodimerbildung mit transmembranösen Endothelzellen-VEGF-Rezeptoren. Embryostammzellen, die in der Nacktmaus üblicherweise in Form von festen Tumoren wachsen, bilden bei Knock-out aller beider VEGF-Allele keine nachweisbaren Tumore. Aus diesen Daten gemeinsam geht die Rolle des VEGF beim Wachstum fester Tumore hervor. Die Hemmung von KDR bzw. Flt-1 ist an der pathologischen Angiogenese beteiligt, und Hemmstoffe dieser Rezeptoren eignen sich zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Angiogenese einen Teil der Gesamtpathologie, z.B. Entzündung, diabetische Retina-Vaskularisierung sowie verschiedene Formen von Krebs, darstellt, da bekannt ist, dass das Tumorstadium angiogeneseabhängig ist (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, S. 1-8, 1991).

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I, die VEGFR regulieren, modulieren oder hemmen können, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von

Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter VEGFR-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen deshalb bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen, sowie bei durch pathologische Angiogenese bedingten Erkrankungen wie diabetische Retinopathie oder Entzündungen.

Weiterhin können Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von VEGFR verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter VEGFR-Aktivität.

Bei Angiopoieten 1 (Ang1), einem Liganden für die endothelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase TIE-2, handelt es sich um einen neuen angiogenen Faktor (Davis et al, Cell, 1996, 87:1161-1169; Partanen et al, Mol. Cell Biol., 12:1698-1707 (1992); US-Patent Nr. 5,521,073; 5,879,672; 5,877,020; und 6,030,831). Das Akronym TIE steht für „Tyrosinkinase mit Ig- und EGF-Homologiedomänen“. TIE wird zur Identifizierung einer Klasse von Rezeptor-Tyrosinkinasen verwendet, die ausschließlich in Gefäßendothelzellen und frühen hämopoietischen Zellen exprimiert werden. TIE-Rezeptorkinasen sind typischerweise durch das Vorhandensein einer EGF-ähnlichen Domäne und einer Immunglobulin (IG)-ähnlichen Domäne charakterisiert, die aus extrazellulären Faltungseinheiten, die durch Disulfidbrückenbindungen zwischen den Ketten stabilisiert sind, besteht (Partanen et al., Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237:159-172). Im Gegensatz zu VEGF, der seine Funktion während der frühen Stadien in der Gefäßentwicklung ausübt, wirken Ang1 und sein Rezeptor TIE-2 während der späteren Stadien in der Gefäßentwicklung, d.h. während der Gefäßumbildung (Umbildung bezieht sich auf die Bildung eines Gefäßlumens) und Reifung (Yancopoulos et al., Cell, 1998, 93:661-664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3):342-3; Suri et al., Cell 87, 1171-1180 (1996)).

Demzufolge würde man erwarten, dass eine Hemmung von TIE-2 die Umbildung und Reifung eines durch Angiogenese initiierten neuen Gefäßsystems und dadurch den Angiogenese-prozeß unterbrechen sollte. Weiterhin würde eine Hemmung an der Kinasedomäne-Bindungsstelle von VEGFR-2 die Phosphorylierung von Tyrosinresten blockieren und dazu dienen, die Initiation der Angiogenese zu unterbrechen. Daher darf man annehmen, dass die Hemmung von TIE-2 und/oder VEGFR-2 die Tumorangiogenese verhindern und dazu dienen sollte, das Tumorstadium zu verlangsamen oder vollständig zu beseitigen. Dementsprechend könnte man mit Inhibitoren von TIE-2 und/oder VEGFR-2 eine Behandlung von Krebs und anderen mit unangemessener Angiogenese einhergehenden Erkrankungen bereitstellen.

Die Verbindungen der Formel I können die TIE-2 regulieren, modulieren oder hemmen und sind somit geeignet zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter TIE-2-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen deshalb zur Herstellung von Arzneimitteln verwenden zur Prophylaxe und/oder Behandlung gewisser Krebsformen, sowie bei durch pathologische Angiogenese bedingten Erkrankungen wie diabetische Retinopathie oder Entzündungen.

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von TIE-2 verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter TIE-2-Aktivität.

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien und -bestrahlungen additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu

verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin vorzugsweise die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Inhibition von Raf-Kinasen.

Protein-Phosphorylierung ist ein fundamentaler Prozess für die Regulation von Zellfunktionen. Die koordinierte Wirkung von sowohl Proteinkinasen
10 als auch Phosphatasen kontrolliert die Phosphorylierungsgrade und folglich die Aktivität spezifischer Zielproteine. Eine der vorherrschenden Rollen der Protein-Phosphorylierung ist bei der Signaltransduktion, wenn extrazelluläre Signale amplifiziert und durch eine Kaskade von Protein-
15 Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsereignissen, z. B. im $p21^{\text{ras}}$ /raf-Weg propagiert werden.

Das $p21^{\text{ras}}$ -Gen wurde als ein Onkogen der Harvey- und Kirsten-Ratten-Sarkom-Viren (H-Ras bzw. K-Ras) entdeckt. Beim Menschen wurden
20 charakteristische Mutationen im zellulären Ras-Gen (c-Ras) mit vielen verschiedenen Krebstypen in Verbindung gebracht. Von diesen mutanten Allelen, die Ras konstitutiv aktiv machen, wurde gezeigt, dass sie Zellen, wie zum Beispiel die murine Zelllinie NIH 3T3, in Kultur transformieren.

25 Das $p21^{\text{ras}}$ -Onkogen ist ein wichtiger beitragender Faktor bei der Entwicklung und Progression humaner solider Karzinome und ist bei 30 % aller humanen Karzinome mutiert (Bolton et al. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). In seiner normalen,
30 nicht mutierten Form ist das Ras-Protein ein Schlüsselement der Signaltransduktionskaskade, die durch Wachstumsfaktor-Rezeptoren in fast allen Geweben gesteuert wird (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

35

Biochemisch ist Ras ein Guanin-Nukleotid-bindendes Protein, und das Zyklisieren zwischen einer GTP-gebundenen aktivierten und einer GDP-gebundenen ruhenden Form wird von Ras-endogener GTPase-Aktivität und anderen Regulatorproteinen strikt kontrolliert. Das Ras-Genprodukt bindet an Guanintriphosphat (GTP) und Guanindiphosphat (GDP) und hydrolysiert GTP zu GDP. Ras ist im GTP-gebundenen Zustand aktiv. In den Ras-Mutanten in Krebszellen ist die endogene GTPase-Aktivität abgeschwächt, und folglich gibt das Protein konstitutive Wachstumssignale an „Downstream“-Effektoren, wie zum Beispiel an das Enzym Raf-Kinase ab. Dies führt zum krebsartigen Wachstum der Zellen, die diese Mutanten tragen (Magnuson et al. (1994) *Semin. Cancer Biol.*, 5, 247-53). Das Ras-Proto-Onkogen benötigt ein funktionell intaktes C-Raf-1-Proto-Onkogen, um in höheren Eukaryoten durch Rezeptor- und Nicht-Rezeptor-Tyrosin-Kinasen initiierte Wachstums- und Differenzierungssignale zu transduzieren.

Aktiviertes Ras ist für die Aktivierung des C-Raf-1-Proto-Onkogens notwendig, die biochemischen Schritte, durch die Ras die Raf-1-Protein-(Ser/Thr)-Kinase aktiviert, sind jedoch inzwischen gut charakterisiert. Es wurde gezeigt, dass das Inhibieren des Effekts von aktivem Ras durch Inhibition des Raf-Kinase-Signalwegs mittels Verabreichung von deaktivierenden Antikörpern gegen Raf-Kinase oder mittels Koexpression dominanter negativer Raf-Kinase oder dominanter negativer MEK (MAPKK), dem Substrat der Raf-Kinase, zur Reversion transformierter Zellen zum normalen Wachstumsphänotyp führt, siehe: Daum et al. (1994) *Trends Biochem. Sci.*, 19, 474-80; Fridman et al. (1994) *J Biol. Chem.*, 269, 30105-8. Kolch et al. (1991) *Nature*, 349, 426-28) und zur Besprechung Weinstein-Oppenheim et al. *Pharm. & Therap.* (2000), 88, 229-279.

Auf ähnliche Weise wurde die Inhibition von Raf-Kinase (durch Antisense-Oligodesoxynukleotide) in vitro und in vivo mit der Inhibition des Wachstums einer Reihe verschiedener humaner Tumortypen in Beziehung

gebracht (Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75; Geiger et al. (1997), Clin. Cancer Res. 3(7):1179-85; Lau et al. (2002), Antisense Nucl. Acid. Drug Dev. 12(1): 11-20; Mc Phillips et al. (2001), Br. J. Cancer 85(11): 1754-8).

5

Raf-Serin- und Threonin-spezifische Protein-Kinasen sind cytosolische Enzyme, die das Zellwachstum in einer Reihe verschiedener Zellsysteme stimulieren (Rapp, U.R., et al. (1988) in The Oncogene Handbook; T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.) Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., et al. (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol. Potter und Melchers (Hrsg.), Berlin, Springer-Verlag 166:129-139).

10

15

Drei Isozyme wurden charakterisiert:

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., et al. (1986) Nucleic Acids Res. 14:1009-1015). A-Raf (Beck, T.W., et al. (1987) Nucleic Acids Res. 15:595-609), und B-Raf (Qkawa, S., et al. (1998) Mol. Cell. Biol. 8:2651-2654; Sithanandam, G. et al. (1990) Oncogene:1775). Diese Enzyme unterscheiden sich durch ihre Expression in verschiedenen Geweben. Raf-1 wird in allen Organen und in allen Zelllinien, die untersucht wurden, exprimiert, und A- und B-Raf werden in Urogenital- bzw. Hirngeweben exprimiert (Storm, S.M. (1990) Oncogene 5:345-351).

20

25

Raf-Gene sind Proto-Onkogene: Sie können die maligne Transformation von Zellen initiieren, wenn sie in spezifisch veränderten Formen exprimiert werden. Genetische Veränderungen, die zu onkogener Aktivierung führen, erzeugen eine konstitutiv aktive Proteinkinase durch Entfernung oder Interferenz mit einer N-terminalen negativen Regulatordomäne des Proteins (Heidecker, G., et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:2503-2512; Rapp, U.R., et al. (1987) in Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T.

30

35

- 5 Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo). Mikroinjektion in NIH 3T3-Zellen von onkogen aktivierten, aber nicht Wildtyp-Versionen des mit Expressionsvektoren von Escherichia coli präparierten Raf-Proteins führt zu morphologischer Trans-
formation und stimuliert die DNA-Synthese (Rapp, U.R., et al. (1987) in Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo; Smith, M. R., et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:3828-3833).
- 10 Aktivierende Mutanten von B-Raf wurden in verschiedenen menschlichen Krebsarten identifiziert, z.B. des Darms, der Eierstöcke, Melanomen und Sarkomen (Davies, H. et al. (2002), Nature 417, 949-945; publiziert online 9. Juni 2002, 10.1038/nature00766). Überwiegende Mutation ist eine
15 einzige phosphomimetische Substitution in der Kinase-Aktivierungsdomäne (V599E), die zu einer konstitutiven Kinaseaktivität und Transformation von NIH3T3-Zellen führt.
- 20 Folglich ist aktiviertes Raf-1 ein intrazellulärer Aktivator des Zellwachstums. Raf-1-Protein-Serin-Kinase ist ein Kandidat für den „Downstream“-Effektor der Mitogen-Signaltransduktion, da Raf-Onkogene dem Wachstumsarrest begegnen, der aus einer Blockade zellulärer Ras-Aktivität aufgrund einer zellulären Mutation (Ras-revertante Zellen) oder Mikro-
25 injektion von Anti-Ras-Antikörpern resultiert (Rapp, U.R., et al. (1988) in The Oncogene Handbook, T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.), Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543).
- 30 Die C-Raf-Funktion ist für die Transformation durch eine Reihe verschiedener Membran-gebundener Onkogene und für die Wachstumsstimulation durch in Sera enthaltene Mitogene erforderlich (Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543). Raf-1-Protein-Serin-Kinase-Aktivität wird
35 durch Mitogene über die Phosphorylierung reguliert (Morrison, D.K., et al. (1989) Cell 58:648-657), welche auch die subzelluläre Verteilung bewirkt

(Olah, Z., et al. (1991) *Exp. Brain Res.* 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53:173-184. Zu Raf-1-aktivierenden Wachstumsfaktoren zählen der aus Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (PDGF) (Morrison, D.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859), der Kolonien-stimulierende Faktor (Baccarini, M., et al. (1990) *EMBO J.* 9:3649-3657), Insulin (Blackshear, P.J., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12115-12118), der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) (Morrison, R.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859), Interleukin-2 (Turner, B.C., et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1227) und Interleukin-3 und der Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierende Faktor (Carroll, M.P., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:19812-19817).

Nach der Mitogen-Behandlung von Zellen transloziert die transient aktivierte Raf-1-Protein-Serin-Kinase in den perinukleären Bereich und den Nukleus (Olah, Z., et al. (1991) *Exp. Brain Res.* 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53:173-184). Zellen, die aktiviertes Raf enthalten, sind in ihrem Genexpressionsmuster verändert (Heidecker, G., et al. (1989) in *Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis*, N. Colburn (Hrsg.), Marcel Dekker, Inc., New York, S. 339-374) und Raf-oncogenes activate transcription from Ap-1/PEA3-dependent promoters in transient transfection assays (Jamal, S., et al. (1990) *Science* 344:463-466; Kaibuchi, K., et al. (1989) *J. Biol. Chem.* 264:20855-20858; Wasylyk, C., et al. (1989) *Mol. Cell. Biol.* 9:2247-2250).

Es gibt mindestens zwei unabhängige Wege für die Raf-1-Aktivierung durch extrazelluläre Mitogene: Einen, der Proteinkinase C (KC) beinhaltet, und einen zweiten, der durch Protein-Tyrosin-Kinasen initiiert wird (Blackshear, P.J., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12131-12134; Kovacina, K.S., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12115-12118; Morrison, D.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859; Siegel, J.N., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:18472-18480; Turner, B.C., et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA 88:1227). In jedem Fall beinhaltet die Aktivierung Raf-1-Protein-Phosphorylierung. Raf-1-Phosphorylierung kann eine Folge einer Kinase-Kaskade sein, die durch Autophosphorylierung amplifiziert wird, oder kann vollkommen durch Autophosphorylierung hervorgerufen werden, die durch Bindung eines vermutlichen Aktivierungsliganden an die Raf-1-Regulator-domäne, analog zur PKC-Aktivierung durch Diacylglycerol initiiert wird (Nishizuka, Y. (1986) Science 233:305-312).

Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Proteinkinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279).

Es wurde überraschend gefunden, dass Verbindungen der Formel I mit Signalwegen, besonders mit den hierin beschriebenen Signalwegen und

bevorzugt dem Raf-Kinase-Signalweg interagieren können. Die Verbindungen der Formel I zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in auf Enzymen basierenden Assays, zum Beispiel Assays wie hierin beschrieben, leicht nachweisbar ist. In derartigen auf Enzymen basierenden Assays zeigen und bewirken die Verbindungen der Formel I bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

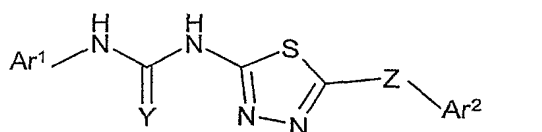
Da das Enzym ein „Downstream“- Effektor von $p21^{ras}$ ist, erweisen sich die Inhibitoren in pharmazeutischen Zusammensetzungen für die human- oder veterinärmedizinische Anwendung als nützlich, wenn Inhibition des Raf-KinaseWeges, z. B. bei der Behandlung von Tumoren und/oder durch Raf-Kinase vermitteltem krebsartigen Zellwachstum, angezeigt ist. Die Verbindungen sind insbesondere nützlich bei der Behandlung solider Karzinome bei Mensch und Tier, z. B. von murinem Krebs, da die Progression dieser Krebse abhängig ist von der Ras-Protein-Signaltransduktionskaskade und deshalb auf die Behandlung durch Unterbrechung der Kaskade, d. h. durch Inhibition der Raf-Kinase, anspricht. Dementsprechend werden die Verbindungen der Formel I oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon für die Behandlung von Krankheiten verabreicht, die durch den Raf-Kinase-Weg vermittelt werden, besonders Krebs, einschließlich solider Karzinome, wie zum Beispiel Karzinome (z. B. der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der Harnblase oder des Kolons), myeloische Erkrankungen (z. B. myeloische Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom), pathologische Angiogenese und metastatische Zellmigration.

Die Verbindungen sind ferner nützlich bei der Behandlung der Komplementaktivierungs-abhängigen chronischen Entzündung (Niculescu et al. (2002) Immunol. Res., 24:191-199) und durch HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Typ 1) induzierte Immunschwäche (Popik et al. (1998) J Virol, 72: 6406-6413), Infektionserkrankung, Influenza A virus

(Pleschka, S. et al. (2001), Nat. Cell. Biol., 3(3):301-5) und *Helicobacter pylori* infektion (Wessler, S. et al. (2002), FASEB J., 16(3): 417-9).

Wie hierin besprochen, sind diese Signalwege für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die Verbindungen der Formel I nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die von den genannten Signalwegen durch Interaktion mit einem oder mehreren der genannten Signalwege abhängig sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist deshalb die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I



worin

Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,

Ar^2 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^2 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,

Y O, S, CH-NO_2 , C(CN)_2 oder N-R^4 ,

Z $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CHA}-$, $-\text{CHA}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C(=O)}-$, $-\text{CH(OH)}-$, $-(\text{CHA})_n\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CHA})_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NA}-$, $-\text{NA}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CHHal}-$ oder $-\text{C(Hal)}_2-$,

Het ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

R^1 , R^2 unabhängig voneinander A, Ar' , OR^3 , SR^3 , OAr' , SAr' , $\text{N(R}^3)_2$, NHAr' , Hal, NO_2 , CN, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^3$, $(\text{CH}_2)_n\text{CON(R}^3)_2$, COR^3 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{Ar}'$, NHCOA , NHCOAr' , NHSO_mA , $\text{NHSO}_m\text{Ar}'$, $\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{N(R}^3)_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NHR}^3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$,

- $O(CH_2)_n C(CH_3)_2 (CH_2)_n N(R^3)_2$, $NH(CH_2)_n (CH_3)_2 (CH_2)_n N(R^3)_2$,
 $O(CH_2)_n N(R^3) SO_m A$, $O(CH_2)_n N(R^3) SO_m N(R^3) A$,
 $O(CH_2)_n N(R^3) SO_m Ar'$, $(CH_2)_n N(R^3) SO_m A$,
 $(CH_2)_n N(R^3) SO_m N(R^3) A$, $(CH_2)_n N(R^3) SO_m Ar'$, $O(CH_2)_n SO_m A$,
 $O(CH_2)_n SO_m N(R^3) A$, $O(CH_2)_n SO_m Ar'$, $(CH_2)_n SO_m A$,
 $(CH_2)_n SO_m N(R^3) A$, $(CH_2)_n SO_m Ar'$, $-NH-(CH_2)_n -NH_2$, $-NH-$
 $(CH_2)_n -NHA$, $-NH-(CH_2)_n -NA_2$, $-NA-(CH_2)_n -NH_2$, $-NA-(CH_2)_n -$
 NHA , $-NA-(CH_2)_n -NA_2$, $-O-(CH_2)_n -Het^1$ oder Het^1 ,
 R^3 H, A oder $(CH_2)_n Ar'$,
 R^4 H, CN, OH, A, $(CH_2)_m Ar'$, COR^3 , $COAr'$, $S(O)_m A$ oder
 $S(O)_m Ar'$,
 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH_2 , NHA, NA_2 ,
NHPH, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_n COOH$, $(CH_2)_n COOA$,
 $(CH_2)_n CONH_2$, $(CH_2)_n CONHA$, CHO, COA, $S(O)_m A$,
 $S(O)_m Ph$, $NHCOA$, $NHCOPh$, $NHSO_2 A$, $NHSO_2 Ph$ oder
 $SO_2 NH_2$ substituiertes Phenyl,
Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal,
CN, COOR, COOH, NH_2 , NO_2 , OH oder OA substituiertes
Phenyl,
 Het^1 einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
dreifach durch Hal, A, OA, CN, $(CH_2)_n OH$, $(CH_2)_n Hal$, NH_2 ,
 $=NH$, $=N-OH$, $=N-OA$ und/oder Carbonylsauerstoff ($=O$)
substituiert sein kann,
A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch
F und/oder Chlor ersetzt sein können,
Hal F, Cl, Br oder I,
n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,
m 0, 1 oder 2,
bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

10 Die Verbindungen der Formel I wirken als Promotoren oder Inhibitoren, insbesondere als Inhibitoren der hierin beschriebenen Signalwege, vorzugsweise als Inhibitoren des Raf-Kinase-Weges.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen gemäß der Formel I zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Krankheiten durch Tyrosin- und/oder Raf-Kinase/n verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

20 Die Verbindungen der Formel I sind besonders wirksam bei Erkrankungen die durch die Raf-Kinasen A-Raf, B-Raf und C-Raf-1 verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Gegenstand der Erfindung ist daher weiterhin die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie durch A-Raf-, B-Raf- und/oder Raf-1-Kinase verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

25 Gewöhnlich werden die hier besprochenen Erkrankungen in zwei Gruppen eingeteilt, in hyperproliferative und nicht-hyperproliferative Erkrankungen.

30 Hyperproliferative Erkrankungen sind Erkrankungen, die mit einer stark erhöhten Zellteilung einhergehen, wie beispielsweise Psoriasis, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie und Krebs. Bevorzugt ist die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer hyperproliferativen Erkrankung.

Die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer hyperproliferativen Erkrankung, die eine krebsartige Erkrankung ist, ist besonders bevorzugt.

5

Krebsartige Erkrankungen, denen/die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel I vorgebeugt/behandelt werden können, sind insbesondere Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie. Besonders bevorzugt ist daher die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung der krebsartigen Erkrankungen Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie.

10

15

20

Hyperproliferative Erkrankungen, die nicht krebsartig sind, denen aber erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel I vorgebeugt oder die mit diesen Verbindungen behandelt werden können, sind insbesondere Psoriasis, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie. Gegenstand der Erfindung ist somit weiterhin die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer hyperproliferativen Erkrankung die nicht krebsartig ist. Bevorzugt ist dabei die nicht krebsartige Erkrankung Psoriasis, Endometriose, Vernarbung oder gutartige Prostatahyperplasie.

25

30

Erkrankungen, die im allgemeinen nicht als hyperproliferativ angesehen werden, gegen die aber die Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, umfassen Entzündungen, Arthritis, Helicobacter pylori Infektion,

35

Influenza A, immunologische Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten und die Immunschwächekrankheit.

5 Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer Erkrankung, die eine Entzündung, Arthritis, eine Helicobacter pylori Infektion, Influenza A, eine immunologische Erkrankung, eine Autoimmunkrankheiten oder eine Immunschwächekrankheit ist.

10

Es kann gezeigt werden, dass die Verbindungen der Formel I in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die Verbindungen der Formel I werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch Verabreichung der Verbindungen der Formel I vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

30

35 Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden,

Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

5 Die Empfindlichkeit einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den Verbindungen der Formel I kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer
10 erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um dem Wirkstoff zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der
15 Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt. Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die
20 Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper
25 nachgewiesen werden.

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen
30 wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen
35 genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die Verbindungen der Formel I können

auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

5 Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur
10 beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung z.B. Walters et al., Nature Drug Discovery 2003, 2; 259-266). Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of
15 Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind
20 die Homogeneous Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

25 Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar
30 (Ross et al., Biochem. J, 2002, 977-781).

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse
35 schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die Verbindungen der Formel I sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe

verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

Erfindungsgemäß verwendbar sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate der Verbindungen der Formel I. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der Verbindungen der Formel I als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen Verbindungen der Formel I gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der Verbindungen der Formel I, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüber hinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat: verbesserte
5 Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.
Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfasst auch die
10 Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereoisomere z.B.
15 im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomere Verbindungen.

20 Vor- und nachstehend haben die Reste Y, Z, Ar¹ und Ar², die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

25 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,
30 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-
35 Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,

sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

5

Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder Pentylen.

- 10 R^1 und R^2 bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise z.B. A, wie z.B. Methyl oder Ethyl; Ar' , wie z.B. Phenyl, F-, Cl- oder Bromphenyl oder Toly; OR^3 , wie z.B. Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy; SR^3 , wie z.B. SCH_3 ; OAr' , wie z.B. Phenoxy; SAr' , wie z.B. S-Phenyl; $N(R^3)_2$, wie z.B. Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino oder Diethylamino; $NHAr'$, wie
- 15 z.B. Anilino; Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_nCOOR^3$, wie z.B. Carboxy, Methoxycarbonyl, Methoxycarbonylmethyl oder Ethoxycarbonylethyl; $(CH_2)_nCON(R^3)_2$, wie z.B. Aminocarbonyl, N-Methylaminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl oder Dimethylaminoethyl; COR^3 , wie z.B. Formyl, Acetyl oder Propionyl; $S(O)_m A$, wie z.B. Methylsulfonyl; $S(O)_m Ar'$, wie z.B. Phenylsulfonyl; $NHCOA$, wie z.B. Acetamino; $NHCOAr'$, wie z.B. Phenylcarbonylamino; $NHSO_2 A$, wie z.B. Methylsulfonylamino; $NHSO_2 Ar'$, wie z.B. Phenylsulfonylamino; $SO_m N(R^3)_2$, wie z.B. Dimethylaminosulfonyl; -
- 20 $O-(CH_2)_n-NH_2$, wie z.B. 2-Amino-ethoxy; $-O-(CH_2)_n-NHR^3$, wie z.B. 2-Methylamino-ethoxy; $-O-(CH_2)_n-NA_2$, wie z.B. 2-Dimethylamino-ethoxy; $O(CH_2)_n C(CH_3)_2 (CH_2)_n N(R^3)_2$, wie z.B. $OCH_2 C(CH_3)_2 CH_2 NH_2$; $NH(CH_2)_n (CH_3)_2 (CH_2)_n N(R^3)_2$, wie z.B. $NHCH_2 (CH_3)_2 CH_2 NH_2$;
- 30 $O(CH_2)_n N(R^3)SO_m A$, wie z.B. $OCH_2 NHSO_2 CH_3$; $O(CH_2)_n N(R^3)SO_m N(R^3)A$, wie z.B. $OCH_2 NHSO_2 NHCH_3$; $O(CH_2)_n N(R^3)SO_m Ar'$, wie z.B. Phenylsulfonylaminomethoxy; $(CH_2)_n N(R^3)SO_m A$, wie z.B. $CH_2 NHSO_2 CH_3$; $(CH_2)_n N(R^3)SO_m N(R^3)A$, wie z.B. $CH_2 NHSO_2 NHCH_3$; $(CH_2)_n N(R^3)SO_m Ar'$, wie z.B. Phenylsulfonylaminomethyl; $O(CH_2)_n SO_m A$, wie z.B.
- 35 $O(CH_2)_2 SO_2 CH_3$; $O(CH_2)_n SO_m N(R^3)A$, wie z.B. $OCH_2 SO_2 NHCH_3$; $O(CH_2)_n SO_m Ar'$, wie z.B. Phenylsulfonylmethoxy; $(CH_2)_n SO_m A$, wie z.B.

$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$; $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{N}(\text{R}^3)\text{A}$, wie z.B. $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$; $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{Ar}'$,
 wie z.B. Phenylsulfonylmethyl; $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, wie z.B. 2-
 Aminoethylamino; $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NHA}$, wie z.B. 2-Methylamino-ethylamino;
 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NA}_2$, wie z.B. 2-Dimethylamino-ethylamino; $-\text{NA}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$,
 wie z.B. (2-Amino-ethyl)-methyl-amino; $-\text{NA}-(\text{CH}_2)_n-\text{NHA}$, wie z.B. (2-
 Methylamino-ethyl)-methyl-amino; $-\text{NA}-(\text{CH}_2)_n-\text{NA}_2$, wie z.B. (2-
 Dimethylamino-ethyl)-methyl-amino; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{Het}^1$, wie z.B. 2-(Pyrrolidin-
 1-yl)-ethoxy, 2-(1-Piperidin-1-yl)-ethoxy, 2-(Morpholin-4-yl)-ethoxy, 2-
 (Piperazin-1-yl)-ethoxy, 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy, 2-(1-Methyl-
 piperidin-4-yl)-ethoxy, 2-(4-Hydroxyethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy oder 2-(4-
 Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy; oder Het^1 , wie z.B. 1-Pyrrolidinyl, 1-
 Piperidinyl, 4-Morpholinyl, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, 4-
 Piperidinyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl, 4-Hydroxyethyl-piperazin-1-yl, 4-
 Hydroxy-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 3-Oxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-
 morpholin-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Pyrrolidon-1-yl, 3-Pyrrolidon-1-yl.

R^3 bedeutet bevorzugt H, A oder Benzyl, besonders bevorzugt mit Methyl,
 Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, 2-Methyl-Propyl, tert.-Butyl, und ganz
 besonders bevorzugt H.

Ar^1 und Ar^2 bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise
 unsubstituiertes Phenyl, weiterhin ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
 durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH_2 , NHA, NA_2 , NHPH, Hal,
 NO_2 , CN, $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$, CHO, COA, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{Ar}'$, NHCOA, NACOA',
 NASO_2A , NASO_2Ph oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl, wie z.B. o-, m-
 oder p-Tolyl, Biphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-
 Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Mercapto-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxy-
 phenyl, o-, m- oder p-Anilino, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder
 p-Phenylaminophenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-
 Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m-
 oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxy-

5 methylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylmethylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Methylaminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Methylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-
10 Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylamino-phenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-
15 methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 3-Fluor-4-methoxyphenyl;
20 weiter, vorzugsweise, ungeachtet zusätzlicher Substitutionen z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-
25 yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Iso-
30 indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder
35 8-Cinnolinyll, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzo-

dioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

5 Ar' bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes Phenyl, weiterhin ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH₂, NHA, NA₂, NHPH, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONHA₂, CHO, COA, S(O)_mA, S(O)_mPh, NACOA, NACOPh, NHSO₂A, NHSO₂Ph oder SO₂NH₂

10 substituiertes Phenyl, wie z.B. o-, m- oder p-Tolyl, Biphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Mercapto-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxyphenyl, o-, m- oder p-Anilino, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Phenylaminophenyl, o-, m- oder p-

15 Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxymethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylmethylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-

20 Methylaminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Methylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-

25 oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlor-

30 phenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylamino-phenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-

35 bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 3-Fluor-4-methoxyphenyl.

Het bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin
5 bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter
10 bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, besonders bevorzugt ist Pyridyl.

25 Unsubstituiertes Het¹ bedeutet vorzugsweise z.B. Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl.

30 Het¹ bedeutet besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH₂)_nOH substituiert sein kann.

35 Het¹ bedeutet ganz besonders bevorzugt 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl, 4-Morpholinyl, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, 4-Piperidinyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl, 4-Hydroxyethyl-piperazin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl,

2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 5,5-Dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-morpholin-4-yl.

5 Y bedeutet besonders bevorzugt O.

Z bedeutet besonders bevorzugt CH_2 , $-\text{CHA}-\text{O}-$, $-\text{O}-$, CO , CHEt , CHiPr oder CHCH_3 .

10 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

15 Für die gesamte Erfindung gilt, dass sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. R^1 , R^2 oder R^3 gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

20 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

25 Dementsprechend umfasst die Formel I insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ij ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30

in Ia Z $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CHA}$, $-\text{CHA}-\text{O}-$ oder $-\text{O}-$ bedeutet;

35 in Ib Ar^1 , unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl

| | | | |
|----|-------|------------|---|
| | | Ar^2 | unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^2 substituiertes Het, Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl |
| 5 | | | bedeutet; |
| | in Ic | R^1, R^2 | unabhängig voneinander A, OH, OA, Hal, $S(O)_m A$, NH_2 , NHA, NA_2 , Hal, $(CH_2)_n CONH_2$, $(CH_2)_n CONHA$, 10 $(CH_2)_n CONA_2$, $-O-(CH_2)_n NH_2$, $-O-(CH_2)_n NHA$, $-O-(CH_2)_n NA_2$, $-NH-(CH_2)_n NH_2$, $-NH-(CH_2)_n NHA$, $-NH-(CH_2)_n NA_2$, $-NA-(CH_2)_n NH_2$, $-NA-(CH_2)_n NHA$, $-NA-(CH_2)_n NA_2$, $-O-(CH_2)_n Het^1$ oder Het^1 , |
| | | | bedeutet; |
| 15 | in Id | Het | einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen bedeutet; |
| 20 | in Ie | Y | O bedeutet; |
| | in If | Z | $-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_n CHA$, CHA , $-O-$ oder $-CHA-O-$ |
| | | Ar^1 , | unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl, |
| 25 | | Ar^2 | unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^2 substituiertes Het oder Phenyl, |
| | | R^1, R^2 | unabhängig voneinander A, OH, OA, Hal, $S(O)_m A$, NH_2 , NHA, NA_2 , Hal, $-O-(CH_2)_n NH_2$, $-O-(CH_2)_n NHA$, 30 $-O-(CH_2)_n NA_2$, $-NH-(CH_2)_n NH_2$, $-NH-(CH_2)_n NHA$, $-NH-(CH_2)_n NA_2$, $-NA-(CH_2)_n NH_2$, $-NA-(CH_2)_n NHA$, $-NA-(CH_2)_n NA_2$, $(CH_2)_n CONH_2$, $(CH_2)_n CONHA$, $(CH_2)_n CONA_2$, $-O-(CH_2)_n Het^1$ oder Het^1 , |
| 35 | | Het | einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, |

| | | | |
|----|-------|-------------------|--|
| | | Het ¹ | einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH ₂) _n OH substituiert sein kann, |
| 5 | | Y | O, |
| | | A | Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können, |
| | | Hal | F, Cl, Br oder I, |
| | | m | 0, 1 oder 2, |
| 10 | | n | 1, 2, 3, 4 oder 5, |
| | | bedeuten; | |
| | in Ig | Z | -O-, -(CH ₂) _n -, CHA oder -CHA-O- |
| 15 | | Ar ¹ , | unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ¹ substituiertes Phenyl, |
| | | Ar ² | unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ² substituiertes Het oder Phenyl, |
| 20 | | R ¹ | A, OH, OA, Hal, oder S(O) _m A, |
| | | R ² | A, OH, OA, oder Hal, |
| | | Het | Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, |
| 25 | | Y | O, |
| | | A | Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können, |
| | | Hal | F, Cl, Br oder I, |
| 30 | | m | 0, 1 oder 2, |
| | | n | 1, 2, oder 3 |
| | | bedeuten; | |
| 35 | in Ih | Ar ¹ , | unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ¹ substituiertes Phenyl, |

| | | |
|----|-----------------|---|
| | Ar ² | unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ² substituiertes Het oder Phenyl, |
| | Z | -CH ₂ -, CHCH ₃ -, -O-, -CHA-O- |
| | Y | O, |
| 5 | Het | einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, |
| | R ¹ | A, OH, OA, Hal, oder S(O) _m A, |
| | R ² | A, OH, OA, oder Hal, |
| 10 | A | Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können, |
| | Hal | F, Cl, Br oder I, |
| | m | 0, 1 oder 2, |
| 15 | | bedeuten; |

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate,
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
20 Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung sind teilweise bekannt und können im übrigen nach an sich
25 bekannten Methoden hergestellt werden, wie sie in der Literatur (z.B. in
den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen
Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar
unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt
und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht
30 näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

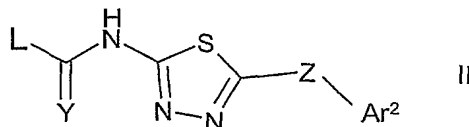
Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
sodass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
35 weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III oder Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

5 Die Verbindungen der Formel I, worin Y O bedeutet, und ihre Salze können hergestellt werden indem man

a) eine Verbindung der Formel II

10



15

worin Z und Ar² die in der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

20

mit einer Verbindung der Formel III



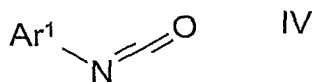
25

worin Ar¹ die in der Formel I angegebene Bedeutung hat, umsetzt,

oder

30

b) eine Verbindung der Formel IV

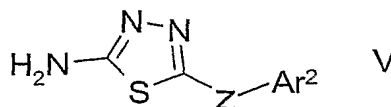


35

worin Ar¹ die in der Formel I angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel V

- 35 -



5

worin Z und Ar² die in der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

20

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

25

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel II eingesetzt, worin L OH bedeutet.

30

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel II.

35

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 15° und 90°, besonders bevorzugt zwischen 15 und 30°C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfasst die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, lässt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, dass man die

Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umgesetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, dass man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, Tosylat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der Verbindungen der Formel I Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der Formel I, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, dass man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base lässt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet.

Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, dass man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure lässt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in

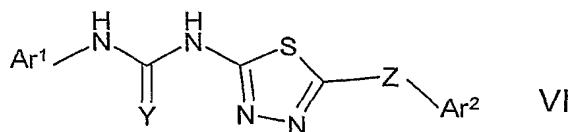
bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

5 Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfasst die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin,
10 Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, dass unter dem Ausdruck
15 "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde,
20 verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik
25 dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Während ein Teil der von der allgemeinen Formel I umfassten
30 Verbindungen bekannt sind, sind hierin auch neue Verbindungen enthalten. Gegenstand der Erfindung sind daher auch von der allgemeinen Formel I umfasste Verbindungen allgemeinen Formel VI

35



worin

- 5 Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
 durch R^1 substituiertes Phenyl,
 Ar^2 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
 durch R^2 substituiertes Phenyl oder Het,
 Y O,
 Z -O-, -CH₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CHA-, -CHA-(CH₂)_n-, -C(=O)-,
 10 -CH(OH)-, -CH(OA)-, -(CH₂)_nO-, -O(CH₂)_n-, -(CH₂)_nNH- oder
 -NH(CH₂)_n-,
 Het ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4
 N-, O- und/oder S-Atomen,
 15 R^1, R^2 unabhängig voneinander A, OR³, Hal, NO₂, CN, S(O)_mA,
 O(CH₂)_nNA₂ oder Het¹,
 R³ H oder A,
 Het¹ einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
 20 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
 dreifach durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nHal, NH₂,
 =NH, =N-OH, =N-OA und/oder Carbonylsauerstoff (=O)
 substituiert sein kann,
 A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch
 25 F und/oder Chlor ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, oder 2,
 m 0, 1 oder 2,
 30 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 35 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel VI
 worin

- Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
durch R¹ substituiertes Phenyl,
- 5 Ar² unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
durch R² substituiertes Phenyl oder Het,
- Y O,
- Z -O-, -CH₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CH₂A-, -C(=O)-, -CH(OH)-,
(CH₂)_nO-, -O(CH₂)_n- oder -NH(CH₂)_n-,
- 10 Het Pyridin,
- R¹, R² unabhängig voneinander A, OR³, Hal, S(O)_mA, O(CH₂)_nNA₂
oder Het¹,
- R³ H oder A,
- 15 Het¹ Pyrimidin,
- A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch
F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- Hal F, Cl oder Br,
- n 0, 1, oder 2,
- 20 m 0, 1 oder 2,
- bedeuten,

25 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die neuen, von der Formel I
umfassten Verbindungen, insbesondere

- 1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff,
- 30 1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 1-[5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,
- 35 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethansulfonyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-p-tolyl-harnstoff,

5 1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

10 1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

15 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

20 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

25 1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

30 1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

35 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

5 1-[2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[4-Chloro-5-methyl-2-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **3d**,

10 1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **57**,

1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **58**,

15 1-(5-Pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **59**,

1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **60**,

20 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **61**,

1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-propyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **62**,

25 1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(4-chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **63**,

1-[5-(4-Chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **64**,

30 1-[4-Chloro-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **65**,

1-[4-Chloro-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **66**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-[2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-harnstoff **67**,

35 1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-propyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **68**,

1-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-
harnstoff **70**,

1-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-
harnstoff **71**,

5 1-[5-(Hydroxy-phenyl-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **72**,

1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(2-methyl-1-phenyl-propyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **73**,

10 1-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **74**,

1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **75**,

15 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-m-tolyl-
harnstoff **76**,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-m-tolyl-
harnstoff **77**,

20 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(2-methyl-1-phenyl-propyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **78**,

1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-
yl]-harnstoff **79**,

25 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-
yl]-harnstoff **80**,

1-(3-Chloro-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff **81**,

30 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **82**,

1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **83**,

35 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **84**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **85**,

1-[5-(4-Chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **86**,

1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff **87**,

1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **88**,

1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **89**,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **90**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **91**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **92**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **93**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **94**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **95**,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **96**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **97**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **98**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **99**,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **100**,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **101**,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **102**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **103**,

5 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff **104**,

1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **105**,

10 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **106**,

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **107**,

15 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **108**,

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff **109**,

20 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **110**,

1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **111**,

25 1-[5-(Pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **112**,

1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **113**,

30 1-(2-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **114**,

1-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **115**,

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **116**

35 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(4-chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **117**,

1-[5-(4-Chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **118**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **119**,

5 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-m-tolyl-harnstoff **120**,

1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **121**,

10 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **122**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **123**,

15 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **124**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **125**,

20 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **126**,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **127**,

25 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **128**,

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **129**,

30 (S)-1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **130**,

(R)-1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **131**,

(S)-1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff Enantiomer **132**,

35 (R)-1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **133**,

(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **134**,

(R)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **135**.

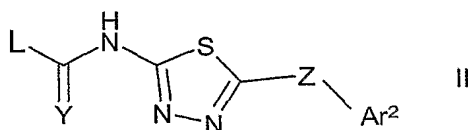
5

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der
vorgenannten neuen Verbindungen sowie ihrer pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, dass
dadurch gekennzeichnet ist, dass man

10

a) eine Verbindung der Formel II

15



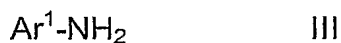
II

20

worin Y, Z und Ar² jeweils die dieselbe Bedeutung haben wie in der
jeweiligen herzustellenden Verbindung,
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

25

mit einer Verbindung der Formel III



III

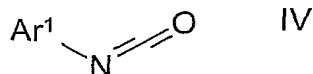
30

worin Ar¹ dieselbe Bedeutung hat wie in der jeweiligen
herzustellenden Verbindung,
umsetzt,

oder

35

b) eine Verbindung der Formel IV

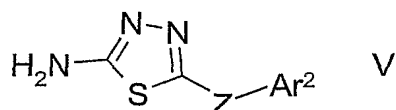


5

worin Ar^1 dieselbe Bedeutung hat wie in der jeweiligen herzustellenden Verbindung,

10

mit einer Verbindung der Formel V



15

worin Z und Ar^2 jeweils die dieselbe Bedeutung haben wie in der jeweiligen herzustellenden Verbindung,

20

umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25

Gegenstand der Erfindung sind ferner ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der vorgenannten neuen Verbindungen und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie

30

gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg

35

einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro
5 Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen
10 Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem
15 (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche
20 Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

25 An die orale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nichtwässrigen Flüssigkeiten; essbare Schäume oder Schaumspen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

35 So lässt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B.

5 Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem essbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff kann ebenfalls vorhanden sein.

10 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat
15 oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

20 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth
25 oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören,
30 ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpresst wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpresst wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in
35 geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem

Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, 5 vermischt wird. Das Pulvergemisch lässt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepresst wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das 10 Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, 15 um ein Kleben an den Tablettengussformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpresst. Die Verbindungen der Formel I können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder 20 Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpresst werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unter- 25 schiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so dass eine gegebene 30 Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wässrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht- 35 toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether,

Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

5 Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung lässt sich auch so herstellen, dass die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von
10 partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-
15 zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

20 Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit
25 löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen.
30 Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Block-
35 copolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

5 An die transdermale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben ist.

10 An die topische Verabreichung angepasste pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

15 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis
20 formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepassten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in
25 einem geeigneten Träger, insbesondere einem wässrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

30 An die topische Applikation im Mund angepasste pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht
35 werden.

An die nasale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

An die Verabreichung durch Inhalation angepasste pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

An die vaginale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

Zu den an die parenterale Verabreichung angepassten pharmazeutischen Formulierungen gehören wässrige und nichtwässrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wässrige und nichtwässrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so dass nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Es versteht sich, dass die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
5 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt
10 von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Menschen oder des Tieres, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird
15 letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von
20 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei,
25 vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so dass die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se*
30 bestimmt werden. Es lässt sich annehmen, dass ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten
35 Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 5 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate

10 Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und einer wirksamen Menge eines weiteren

15 Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative

20 Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie.

25 „Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen,

30 LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine

35 Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 5α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und 10 zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte 15 Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

20 Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcif, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, 25 Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis- 30 [diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, 35 MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-

daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-
sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastin, Docetaxol,
5 Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin,
RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-
(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-
dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid,
10 TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin,
Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-
chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-
15 (6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-
1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-
dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin,
BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid,
Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-
20 (Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-
carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-
N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-
hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-
25 dioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-
aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-
7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]-
acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thio-
30 xanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-
carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-
c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-
Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001,
35 sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin,
Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-

ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-mannoheptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

Die Assays sind aus der Literatur bekannt und können vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an

- 62 -

Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel:
Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

5 FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry)
 $(M+H)^+$.

10

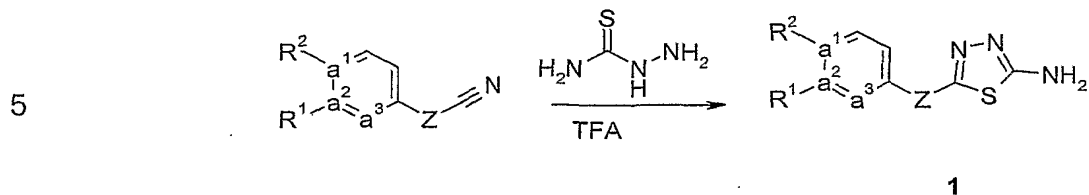
15

20

25

30

35

I) Synthese der Thiadiazol-Bausteine **1a - h**

10 34 mmol Nitril und 3.3 eq Thiosemicarbazid wird in 9 eq
 Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht gerührt. Anschließend wird
 das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und mit 32%iger
 Ammoniaklösung neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird
 abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Niederschlag wird über
 15 Nacht bei 50 °C und 100 mbar getrocknet.
 Substituenten und Ausbeuten:

- 20 **1a:** $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $Z = \text{CH}_2$, $a^1 = a^2 = a^3 = \text{C}$;
 7.2 g (70 %) farbloser Feststoff; LC-MS (m/z): 252.2, HPLC: 2.58
 min
- 1b:** $R^1 = R^2 = \text{H}$, $Z = \text{CHCH}_3$, $a^1 = a^2 = a^3 = \text{C}$;
 2.7 g (35 %) farbloser Feststoff ; LC-MS (m/z): 206.2, HPLC: 2.64
 min
- 25 **1c:** $R^1 = R^2 = \text{H}$, $Z = \text{CH}_2$, $a^1 = \text{N}$, $a^2 = a^3 = \text{C}$;
 2.1 g (49 %) farbloser Feststoff ; LC-MS (m/z): 193.2, HPLC: 0.63
 min
- 1d:** $R^1 = R^2 = \text{H}$, $Z = \text{CH}_2$, $a^1 = a^2 = \text{C}$, $a^3 = \text{N}$;
 0.3 g (20 %) farbloser Feststoff ; LC-MS (m/z): 193.2, HPLC: 0.47
 30 min
- 1e:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Cl}$, $Z = -\text{O}-\text{CH}_2-$, $a^1 = a^2 = a^3 = \text{C}$; 2.8 g (89 %) farbloser
 Feststoff
- 35 **1f:** $R^1 = R^2 = \text{H}$, $Z = -\text{CH}(\text{OH})-$, $a^1 = a^2 = a^3 = \text{C}$; 0.7 g (7 %) farbloser
 Feststoff

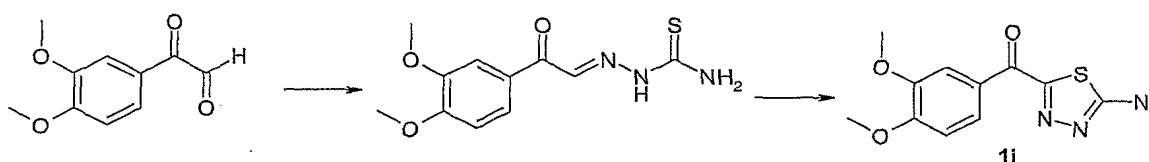
1g: $R^1 = R^2 = H$, $Z = -CH(Et)-$, $a^1 = a^2 = a^3 = C$; 0.5 g (33 %) farbloser Feststoff

1h: $R^1 = R^2 = H$, $Z = -CH(iPr)-$, $a^1 = a^2 = a^3 = C$; 0.5 g (6 %) farbloser Feststoff

5

Synthese des Thiadiazol-Bausteins **1i**

10



15

Thiosemicarbazid (0.91 g, 10 mmol) wird bei 0°C zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxyphenylglyoxal (1.94 g, 10 mmol) in Wasser (150 ml) gegeben. Nach 10 Minuten wird der orange Niederschlag filtriert und im nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet (1.3 g, 49%).

20

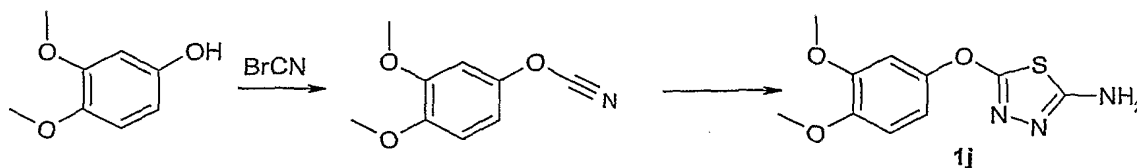
Eisen-III-chlorid (6 g, 22 mmol) in Wasser (50 ml) wird zu einer Suspension von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-thiosemicarbazon (1.3 g, 8.6 mmol) in Wasser (50 ml) gegeben. Die Mischung wird für eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der braune Niederschlag filtriert und *in vacuo* getrocknet. So wird (5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methanon **1i** als ockerfarbenes Pulver erhalten (1.7 g, 74 %).

25

30

Synthese des Thiadiazol-Bausteins **1j**

35

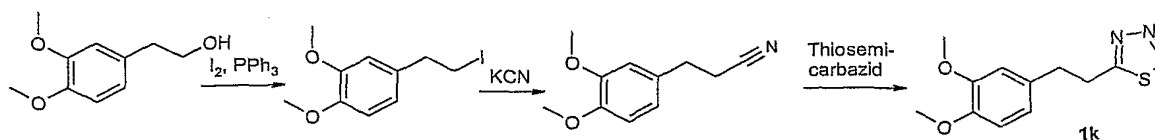


- 65 -

Triethylamin (3 ml, 20 mmol) wird zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxyphenol (3.08 g, 20 mmol) in Diethylether (40 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf -5°C gekühlt und eine Lösung von Cyanogenbromid (2.32 g, 20 mmol) in Diethylether (20 ml) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei -5°C für eine Stunde gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat *in vacuo* eingeeengt. Der Niederschlag wird mit Diethylether zerrieben und filtriert. Der Niederschlag wird *in vacuo* getrocknet und lieferte so 4-Cyanato-1,2-dimethoxy-benzene (1.8 g, 50 %) als farblose Nadeln.

Thiosemicarbazid (0.92 g, 10 mmol) wird zu einer Lösung von 4-Cyanato-1,2-dimethoxy-benzene (1.80 g, 10 mmol) in Trifluoressigsäure (40 ml) gegeben und die Reaktionslösung für sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird die Mischung mit 10% Ammoniak neutralisiert. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase dann mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Niederschlag wird mit Diethylether zerrieben und filtriert. So wird 5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamin **1j** (0.15 g, 6 %) als graues Pulver erhalten.

Synthese des Thiadiazol-Bausteins **1k**



3,4-Dimethoxyphenethylalkohol (1.82 g, 10 mmol), Triphenylphosphin (3.14 g, 12 mmol), Imidazol (0.82 g, 12 mmol) und Iod (2.9 g, 11.5 mmol) werden in wasserfreiem Toluol (50 ml) gelöst und 24 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Natriumthiosulfat hydrolysiert. Die organische

Phase wird mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt.

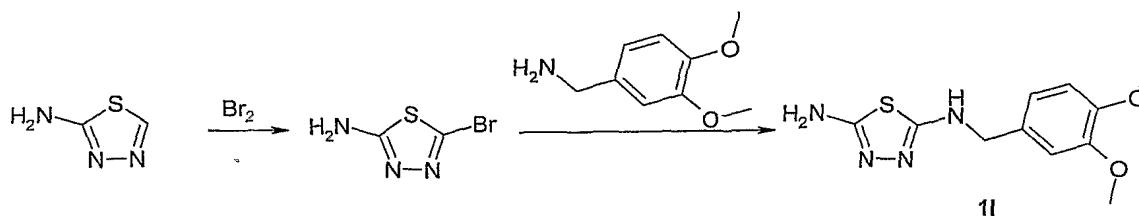
Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexane 1:4) zu 4-(2-Iodo-ethyl)-1,2-dimethoxybenzene (2.9 g, 100 %) als farbloses Öl gereinigt.

Kaliumcyanid (650 mg, 10 mmol) wird zu einer Lösung von 4-(2-Iodo-ethyl)-1,2-dimethoxybenzene (2.92 g, 10 mmol) in Ethanol-Wasser (75 ml / 7.5 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt.

Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Dies ergab 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propionitrile (1.9 g, 97%) als farbloses Öl.

Thiosemicarbazid (0.92 g, 10 mmol) wird zu einer Lösung von 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propionitril (1.91 g, 10 mmol) in Trifluoroessigsäure (40 ml) gegeben und die Reaktionslösung für sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die Mischung mit 10% Ammoniak neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und erst mit Diethylether und dann mit Ethylacetat gewaschen. 5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamin **1k** (1.37 g, 52 %) als weiße Nadeln erhalten.

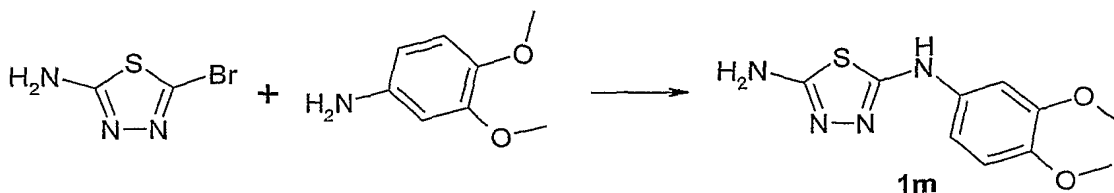
Synthese des Thiadiazol-Bausteins **1l**



Aminothiadiazol (2.1 g, 20 mmol) wird in Eisessig (10 ml) gelöst. Anschließend wird Brom (3.65 g, 1.2 ml, 22 mmol) über 30 min zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. So wird 5-Bromo-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamin (2.43 g, 68 %) als gelbes Pulver isoliert und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe weiter verwendet.

Eine Mischung von Veratrylamin (1.0 g, 5.98 mmol), 5-Bromo-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamin (1.08 g, 5.98 mmol) und Kaliumcarbonat (1.0 g, 5.98 mmol) wird in Ethanol (100 ml) gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt wird, wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Es wird N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazole-2,5-diamine **1I** (1.48 g, 93 %) als farbloser Feststoff isoliert. Er wird ohne weitere Reinigung in die folgenden Stufen eingesetzt.

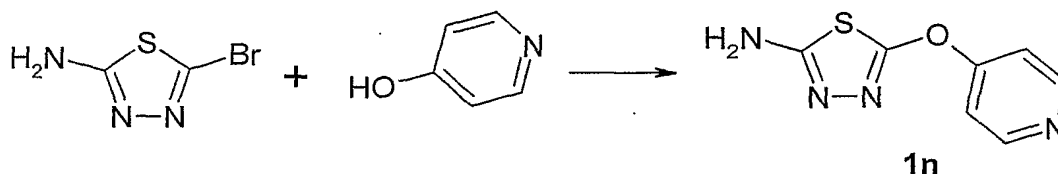
Synthese des Thiadiazol-Bausteins **1m**



Eine Mischung von Aminoveratrol (1.53 g, 10.0 mmol), 5-Bromo-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamin (1.8 g, 10.0 mmol) und Kaliumcarbonat (1.38

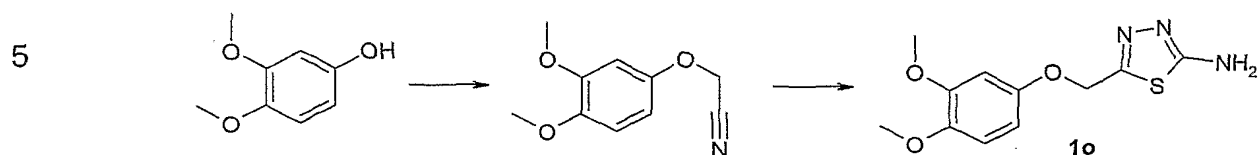
g, 10.0 mmol) wird in Ethanol (50 ml) gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulen-chromatographie (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin 9:0.9:0.1) zu N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2,5-diamin **1m** (2.5 g, 99 %) als hellrosa Nadeln gereinigt.

Synthese des Thiadiazol-Bausteins **1n**



Nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt.

Zu Hydroxypyridin (475 mg, 5.0 mmol) in trockenem Dimethylformamid (10 mL), wird *t*-BuOK (840 mg, 7.50 mmol) addiert. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird 5-Bromo-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamin (900 mg, 5.0 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 12 Stunden auf 80°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und filtriert. Das Produkt wird *in vacuo* getrocknet. So wird N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-[1,3,4]thiadiazole-2,5-diamin (290 mg, 30 %) als graues Pulver isoliert.

Synthese des des Thiadiazol-Bausteins **1o**

10 Kaliumcarbonat (5,6 g, 40 mmol) wird zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxyphenol (3.08 g, 20 mmol) in Aceton (40 ml) gegeben. Anschließend wird eine Lösung von Bromoacetonitril (1.40 ml, 20 mmol) in Aceton (10 mL) tropfenweise addiert und fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats *in vacuo* entfernt. Nach Reinigung mittels Säulen-Chromatographie (Ethylacetat/Cyclohexane 1:1) wird 3,4-Dimethoxyphenoxy-acetonitrile (3.77 g, 98%) als weiße Nadeln erhalten.

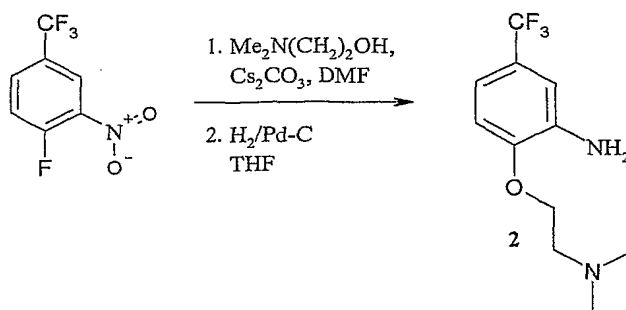
20 Thiosemicarbazid (2.0 g, 22 mmol) wird zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxyphenoxy-acetonitrile (3.86 g, 20 mmol) in Trifluoressigsäure (25 ml) gegeben und die Reaktionslösung sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 10% Ammoniak neutralisiert und der Niederschlag abfiltriert. Nach Waschen des Niederschlags mit Aceton und Diethylether wird 5-(3,4-Dimethoxyphenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamin (4.60 g, 86 %) als schwach graue Nadeln erhalten.

30

II) Synthese von Amin – Vorstufen

35 a) Synthese von 2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenylamin **2**

- 70 -



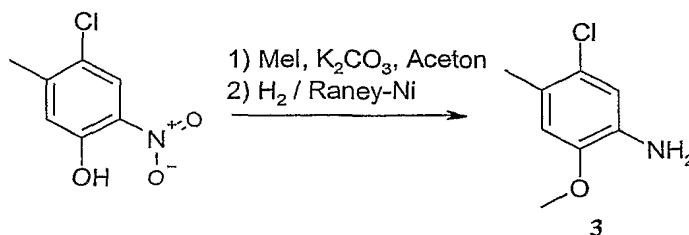
6.5 ml (30 mmol) 4-Fluor-3-nitrobenzotrifluorid wird in Dimethylformamid gelöst, mit 1.3 eq. 2-Dimethylaminoethanol und 2.5 eq Cäsiumcarbonat versetzt und 2 Stunden bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und anschließend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (100 % Petrolether bis 100 % Essigester).

Ausbeute: 8.3 g (90 %), gelbes Öl; LC-MS (m/z): 279.2

Die so erhaltene Nitroverbindung wird in THF mit H₂ und Palladium-Kohle bei Raumtemperatur 14 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 9:1) zu **2** gereinigt.

Ausbeute: 5.76 g (77 %) **2**, hellgraue Kristalle, LC-MS (m/z): 249.2; HPLC: 0.75 min.

b) Synthese von 5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenylamin **3**



5

10

15

4-Chloro-6-nitro-m-cresol wird in Aceton gelöst, mit K_2CO_3 (1 eq.) und Iodmethan (1 eq.) versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat zum Rückstand eingeeengt. Der rote Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser und $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zum Rückstand eingeeengt.

Ausbeute: 7,6 g (45 %) oranger Feststoff; LC-MS (m/z): 202.

20

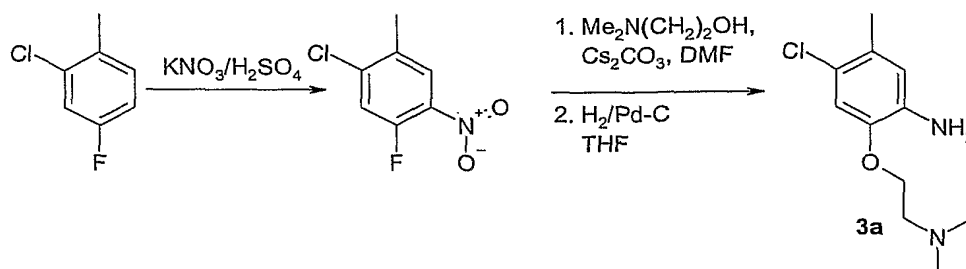
Diese Verbindung wird in THF mit H_2 und Raney-Ni bei Raumtemperatur 1 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 5.3 g (81 %) **3**, brauner Feststoff; LC-MS (m/z): 172.

25

c) Synthese von 4-Chloro-2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-methylphenylamin **3a**

30



35

Zu 2-Chlor-4-fluortoluol (15 ml) in konz. Schwefelsäure (200 ml) wird bei $0^\circ C$ Kaliumnitrat (1.1 eq) zugegeben und nach 10 min

Rühren auf Raumtemperatur kommen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Dichlormethan / Pentan 1:9). Ausbeute: 8.8 g (37 %) braune Kristalle.

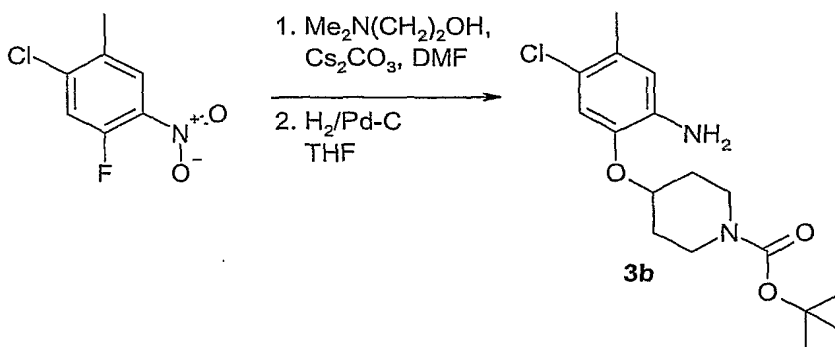
32 mmol 4-Fluor-3-nitrobenzotrifluorid werden in Dimethylformamid gelöst, mit 1.3 eq. 2-Dimethylaminoethanol und 2.5 eq Cäsiumcarbonat versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 6.9 g (77 %), gelbes Öl

Die so erhaltene Nitroverbindung wird in THF mit H₂ und Palladium-Kohle bei Raumtemperatur 14 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 5.7 g (100 %) **3a**, braune Kristalle

d) Synthese von 4-(2-Amino-5-chloro-4-methyl-phenoxy)-piperidin-1-carbonsäure ter t-butylester **3b**



2.6 mmol 4-Fluor-3-nitrobenzotrifluorid werden in Dimethylformamid gelöst, mit 1.1 eq. *t*Bu-4-Hydroxy-1-piperidinecarboxylat und 2.5 eq Cäsiumcarbonat versetzt und über Nacht bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend zur Trockene eingedampft.

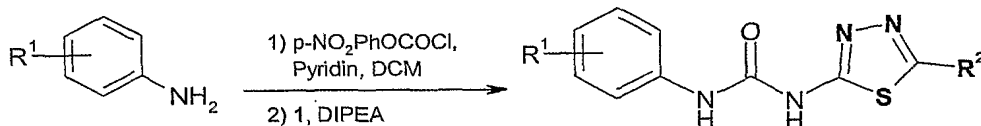
Ausbeute: 1.1 g (99 %), braunes Öl

Die so erhaltene Nitroverbindung wird in THF mit H₂ und Raney-Nickel bei Raumtemperatur 14 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 1.0 g (100 %) **3b**, braunes Öl

III) Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I

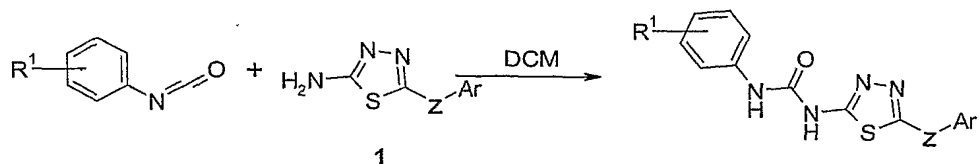
a) Anilin-Kupplung



Anilin **2**, **3** bzw. käufliche Amin (1 eq) wird zusammen mit 4-Nitrophenylchlorformiat (1.1 eq) in Dichlormethan gelöst, bei Raumtemperatur mit Pyridin (1 eq) versetzt und 2 Stunden gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus Aminothiadiazol (**1a**, **1b**, **1c** oder **1d**, 1 eq) in Dichlormethan zugegeben und N-Ethyldiisopropylamin (1 eq) zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und über Nacht bei 50 °C und 100 mbar getrocknet. Die Verbindung wird je nach Bedarf umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt.

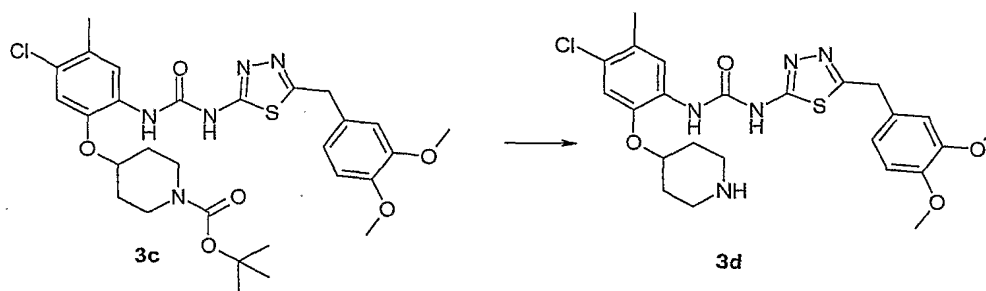
Substitutionsmuster, Ausbeute und Analytik der Verbindungen **4** bis **8** sind dem Beispiel 1 zu entnehmen.

b) Isocyanat-Kupplung



Zu einer Lösung von Thiadiazolamin (**1a**, **1b**, **1c** bzw **1d**; 1 eq) in Dichlormethan wird das entsprechende Isocyanat (1.1 eq) in Dichlormethan getropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und bei 50 °C bei 100 mbar über Nacht getrocknet. Die Verbindung wird je nach Bedarf umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt.

IV) Schutzgruppenabspaltung



Verbindung **3c** (23 mg, dargestellt nach Methode IIIa) wird in Dichlormethan gelöst, Trifluoressigsäure (60 eq) zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan aufgenommen und mit 1 N NaOH und Wasser extrahiert. Die

organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt.

Ausbeute: 11 mg (53 %) **3d** weißer Feststoff (1-[4-Chloro-5-methyl-2-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff).

V) Enantiomerentrennung:

Es werden säulenchromatographische Auftrennungen von einzelnen als Racemate anfallenden Produkten in ihre Enantiomere nach den folgenden Verfahren durchgeführt:

a) Die zu trennende Substanz wird über eine Hibar 25x5 cm Chiralcel OJ mit Ethanol getrennt. Die erhaltenen Fraktionen werden noch ein weiteres Mal über die erwähnte Säule getrennt.

b) Die zu trennende Substanz wird über eine Hibar 25x5 cm Chiralcel OJ mit Ethanol getrennt.

c) Die zu trennende Substanz wird über eine Hibar 25x5 cm Chiralpak AD mit Methanol getrennt.

Beispiel 1

Analog dem Syntheseverfahren gemäß III a) werden folgende Verbindungen hergestellt:

mit 2-Methoxy-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1c** 1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **4**

mit Verbindung **3** und Verbindung **1a** 1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **5**

5 mit 3-Trifluoromethoxy-anilin und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **6**

mit 3-Trifluoromethansulfonyl-anilin und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethansulfonyl-phenyl)-harnstoff **7**

mit 2-Methoxy-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **8**

15

Beispiel 2

20 Analog dem Syntheseverfahren gemäß III b) werden folgende Verbindungen hergestellt:

mit 4-Methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-p-tolyl-harnstoff **9**

25 mit 3-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1c** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **10**

mit 3-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1d** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-(5-pyridin-2-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **11**

30 mit 2-Methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **12**

mit 4-Methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **13**

35 mit 4-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **14**

mit 3-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **15**

mit 3-Chloro-4-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1c** 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **16**

mit 2-Methoxy-5-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **17**

mit 3-Chloro-4-methyl-phenylisocyanat und Verbindung und Verbindung **1b** 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **18**

mit 3-Chloro-5-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **19**

mit 3-Chloro-2-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **20**

mit 3-Chloro-5-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1c** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **21**

mit 3-Chloro-5-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1d** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-(5-pyridin-2-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **22**

mit 3-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1d** 1-(5-Pyridin-2-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **23**

mit 3-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1c** 1-(5-Pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **24**

mit 4-Methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-p-tolyl-harnstoff **25**

mit 5-Chloro-3-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **26**

5 mit 3,4-Dichloro-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **27**

mit 3-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **28**

10 mit 4-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **29**

15 mit 2,3-Dichloro-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **30**

mit 2-Methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-phenyl)-harnstoff **31**

20 mit 4-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **32**

mit 3-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **33**

25 mit 4-Trifluoromethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **34**

mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **35**

30 mit 2-Methoxy-5-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-harnstoff **36**

35 mit 3-Chloro-2-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **37**

mit 5-Chloro-2-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **38**

5 mit 3-Chloro-5-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **39**

10 mit 4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **40**

mit 2,5-Dimethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2,5-dimethoxy-phenyl)-harnstoff **41**

15 2,4-Dimethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-harnstoff **42**

20 mit 5-Chloro-2-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **43**

mit 3-Chloro-4-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **44**

25 mit 3-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **45**

30 mit 3,4-Dichloro-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **46**

mit 4-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **47**

35 mit 2,3-Dichloro-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **48**

mit 4-Trifluoromethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **49**

5 mit 2-Trifluoromethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **50**

10 mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **51**

mit 5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **52**

15 mit 4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **53**

mit 2,4-Dimethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **54**

20 mit 3-Chloro-4-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **55**

mit 2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenylisocyanat **2** und Verbindung **1b** 1-[2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **56**

Beispiel 3

30 Analog dem Syntheseverfahren gemäß III a) werden folgende Verbindungen hergestellt:

mit 2-Methoxy-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1b** 1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **57**

mit 5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-anilin und Verbindung **1c** 1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **58**

5 mit 3-Trifluoromethoxy-anilin und Verbindung **1c** 1-(5-Pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **59**

mit 5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-anilin und Verbindung **1b** 1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **60**

10 mit 3-Trifluoromethoxy-anilin und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **61**

mit 2-Methoxy-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1b** 1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-propyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **62**

15 mit 5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-anilin und **1e** 1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(4-chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **63**

20 mit 3-Trifluoromethoxy-anilin und **1e** 1-[5-(4-Chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **64**

mit Verbindung **3a** und Verbindung **1b** 1-[4-Chloro-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **65**

25 mit Verbindung **3a** und Verbindung **1a** 1-[4-Chloro-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **66**)

30 mit Verbindung **2** und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-[2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-harnstoff **67**

Beispiel 4

35 Analog dem Syntheseverfahren gemäß III b) werden folgende Verbindungen hergestellt:

mit 2-Methoxy-5-methyl-anilin und Verbindung **1g** 1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-propyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **68**

mit 2,5-Dimethoxy-anilin und Verbindung **1b** 1-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **69**

mit 3-Chloro-4-methyl-anilin und Verbindung **1g** 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-propyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **70**

mit 2,5-Dichloro-anilin und Verbindung **1b** 1-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **71**

mit 3-Trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1f** 1-[5-(Hydroxy-phenyl-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **72**

mit 2-Methoxy-5-methyl-anilin und Verbindung **1h** 1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(2-methyl-1-phenyl-propyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **73**

mit 2-Fluoro-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1c** 1-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **74**

mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1c** 1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **75**

mit 3-Methyl-anilin und Verbindung **1i** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-m-tolyl-harnstoff **76**

mit 3-Methyl-anilin und Verbindung **1k** 1-[5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-m-tolyl-harnstoff **77**

mit 3-Chloro-4-methyl-anilin und Verbindung **1h** 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(2-methyl-1-phenyl-propyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **78**

mit 3-Chloro-anilin und Verbindung **1j** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **79**

mit 3-Chloro-anilin und Verbindung **1i** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **80**

mit 3-Chloro-anilin und Verbindung **1k** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff **81**

mit 5-Chloro-2,4-dimethoxy-anilin und Verbindung **1b** 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **82**

mit 3-Chloro-anilin und Verbindung **1l** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **83** (

mit 3-Trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1m** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **84**

mit 3-Trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1j** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **85**

mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1e** 1-[5-(4-Chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **86**

mit 5-Chloro-2-methoxy-anilin und Verbindung **1k** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff **87**

mit 5-Chloro-2-methoxy-anilin und Verbindung **1i** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **88**

mit 5-Chloro-2-methoxy-anilin und Verbindung **1l** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **89**

mit 3-Trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1k** 1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **90**

mit 3-Trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1l** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **91**

mit 2-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1m** 1-[5-(3,4-

Dimethoxy-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **92**

5 mit 2-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1j** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **93**

mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1j** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **94**

10 mit 3-Fluoro-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1i** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **95**

15 mit 3-Fluoro-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1k** 1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **96**

mit 2-Fluoro-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1i** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **97**

20 mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1i** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **98**

25 mit 2-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1i** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **99**

mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1k** 1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **100**

30 mit 2-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1k** 1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **101**

35 mit 2-Fluoro-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1k** 1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **102**

mit 2-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1l** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **103**

5 mit 4-Chloro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1k** 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff **104**

10 mit 4-Chloro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1i** 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **105**

mit 4-Chloro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1l** 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **106**

15 mit 3,5-Bis-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1m** 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **107**

20 mit 3,5-Bis-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1i** 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **108**

mit 3,5-Bis-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1k** 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff **109**

25 mit 3,5-Bis-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1l** 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **110**

30 mit 3-Chloro-anilin und Verbindung **1n** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **111**

mit 3-Trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1n** 1-[5-(Pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **112**

35 mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1n** 1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **113**

mit 2-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1n** 1-(2-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **114**

5 mit 2-Fluoro-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1n** 1-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **115**

10 mit 3,5-Bis-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1n** 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **116**

mit 5-Chloro-2-methoxy-anilin und Verbindung **1e** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(4-chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **117**

15 mit 3-Trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1e** 1-[5-(4-Chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **118**

20 mit 3-Trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1i** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **119** (EMD521745)

mit 3-Methyl-anilin und Verbindung **1o** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-m-tolyl-harnstoff **120**

25 mit 3-Chloro-anilin und Verbindung **1o** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **121**

mit 5-Chloro-2-methoxy-anilin und Verbindung **1o** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **122**

30 mit 3-Trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1o** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **123**

35 mit 2-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1o** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **124**

mit 3-Fluoro-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1o** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **125**

5 mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1o** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **126**

10 mit 2-Fluoro-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1o** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **127**

mit 4-Chloro-3-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1o** 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **128**

15 mit 3,5-Bis-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1o** 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **129**

20 Beispiel 5

Darstellung von 1-[4-Chloro-5-methyl-2-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **3d**.

Analog dem Syntheseverfahren gemäß III b) wird mit **3b** und **1a** **3c**
25 hergestellt. **3c** wird anschließend nach Verfahren IV zu **3d** umgesetzt.

Beispiel 6

Verbindung **28** wird gemäß Verfahren V a) in
30 (S)-1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **130** und
(R)-1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **131**
aufgetrennt.

35 Verbindung **26** wird gemäß Verfahren V b) in
(S)-1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-

yl]-harnstoff Enantiomer **132** und
(R)-1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **133**
aufgetrennt.

5 Verbindung **35** wird gemäß Verfahren V c) in
(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **134** und
(R)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
10 [1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **135**
aufgetrennt.

15 Die analytischen Kenndaten der Verbindungen sind in Tabelle 1
zusammengestellt:

20

25

30

35

Tabelle 1:

| | Molekül | Retentionszeit HPLC / min | LC-MS / m/z | HPLC- Methode |
|----|---------|------------------------------|----------------|------------------|
| 5 | 4 | 2,51 | 410,2 | 1 |
| | 5 | 3,35 | 449,2 | 1 |
| | 6 | 3,23 | 455,2 | 1 |
| | 7 | 3,23 | 457,2 | 1 |
| 10 | 8 | 3,24 | 469,2 | 1 |
| | 9 | 3,37 | 339,2 | 1 |
| | 10 | 2,73 | 346,2 | 1 |
| | 11 | 2,74 | 346,2 | 1 |
| 15 | 12 | 3,36 | 355,2 | 1 |
| | 13 | 3,29 | 355,2 | 1 |
| | 14 | 3,48 | 359,2 | 1 |
| | 15 | 3,47 | 359,2 | 1 |
| 20 | 16 | 2,77 | 360,2 | 1 |
| | 17 | 3,46 | 369,2 | 1 |
| | 18 | 3,53 | 373,2 | 1 |
| | 19 | 3,41 | 373,2 | 1 |
| 25 | 20 | 3,35 | 373,2 | 1 |
| | 21 | 2,76 | 376,2 | 1 |
| | 22 | 2,72 | 376,2 | 1 |
| | 23 | 2,80 | 380,2 | 1 |
| | 24 | 2,76 | 380,2 | 1 |
| 30 | 25 | 3,21 | 385,2 | 1 |
| | 26 | 3,53 | 389,2 | 1 |
| | 27 | 3,61 | 393,2 | 1 |
| | 28 | 3,50 | 393,2 | 1 |
| 35 | 29 | 3,51 | 393,2 | 1 |
| | 30 | 3,33 | 393,2 | 1 |

- 90 -

5

10

15

20

25

30

35

| | | | |
|----|------|-------|---|
| 31 | 3,18 | 401,2 | 1 |
| 32 | 3,29 | 405,2 | 1 |
| 33 | 3,31 | 405,2 | 1 |
| 34 | 3,53 | 409,2 | 1 |
| 35 | 3,52 | 411,2 | 1 |
| 36 | 3,31 | 415,2 | 1 |
| 37 | 3,37 | 419,2 | 1 |
| 38 | 3,30 | 419,2 | 1 |
| 39 | 3,12 | 419,2 | 1 |
| 40 | 3,62 | 427,2 | 1 |
| 41 | 3,15 | 431,2 | 1 |
| 42 | 2,61 | 431,2 | 1 |
| 43 | 3,37 | 435,2 | 1 |
| 44 | 3,04 | 435,2 | 1 |
| 45 | 3,35 | 439,2 | 1 |
| 46 | 3,44 | 439,2 | 1 |
| 47 | 3,39 | 439,2 | 1 |
| 48 | 3,41 | 439,2 | 1 |
| 49 | 3,41 | 455,2 | 1 |
| 50 | 3,36 | 455,2 | 1 |
| 51 | 3,39 | 457,2 | 1 |
| 52 | 3,14 | 465,2 | 1 |
| 53 | 3,47 | 473,2 | 1 |
| 54 | 2,88 | 385,2 | 2 |
| 55 | 2,82 | 389,2 | 2 |
| 56 | 2,85 | 408,2 | 2 |
| 57 | 3,13 | 323,3 | 2 |
| 58 | 2,48 | 390,2 | 2 |
| 59 | 2,35 | 396,2 | 2 |
| 60 | 3,27 | 403,2 | 2 |
| 61 | 3,15 | 409,2 | 2 |

- 91 -

5

10

15

20

25

30

35

| | | | |
|----|-------|-------|---|
| 62 | 3,32 | 437,2 | 2 |
| 63 | 3,36 | 439 | 2 |
| 64 | 3,25 | 445 | 2 |
| 65 | 2,77 | 460,2 | 2 |
| 66 | 2,59 | 506,2 | 2 |
| 67 | 2,61 | 526,3 | 2 |
| 68 | 3,17 | 383,2 | 2 |
| 69 | 2,79 | 385,2 | 2 |
| 70 | 3,26 | 387,2 | 2 |
| 71 | 3,17 | 393,2 | 2 |
| 72 | 2,83 | 395,2 | 2 |
| 73 | 3,23 | 397,2 | 2 |
| 74 | 2,25 | 398 | 2 |
| 75 | 2,34 | 398,2 | 2 |
| 76 | 9,29 | 399 | 6 |
| 77 | 8,54 | 399,1 | 6 |
| 78 | 3,34 | 401,2 | 2 |
| 79 | 7,09 | 406,9 | 6 |
| 80 | 10,05 | 419 | 6 |
| 81 | 6,91 | 419,1 | 6 |
| 82 | 2,95 | 419,2 | 2 |
| 83 | 7,96 | 420,1 | 6 |
| 84 | 8,39 | 440,1 | 6 |
| 85 | 7,15 | 441 | 6 |
| 86 | 3,23 | 447,2 | 2 |
| 87 | 7,52 | 449 | 6 |
| 88 | 10,2 | 449 | 6 |
| 89 | 8,27 | 450,1 | 6 |
| 90 | 7,09 | 453,1 | 6 |
| 91 | 8,07 | 454,1 | 6 |
| 92 | 8,6 | 458,1 | 6 |

- 92 -

5

10

15

20

25

30

35

| | | | |
|-----|-------|-------|---|
| 93 | 7,38 | 459 | 6 |
| 94 | 7,23 | 459 | 6 |
| 95 | 10,65 | 470,9 | 6 |
| 96 | 9,72 | 471 | 6 |
| 97 | 10,64 | 471 | 6 |
| 98 | 10,47 | 471 | 6 |
| 99 | 10,57 | 471 | 6 |
| 100 | 9,2 | 471,1 | 6 |
| 101 | 9,28 | 471,1 | 6 |
| 102 | 9,31 | 471,1 | 6 |
| 103 | 8,32 | 472 | 6 |
| 104 | 8,04 | 487 | 6 |
| 105 | 11,31 | 487 | 6 |
| 106 | 8,78 | 488 | 6 |
| 107 | 8,88 | 508,1 | 6 |
| 108 | 11,91 | 521 | 6 |
| 109 | 8,52 | 521,1 | 6 |
| 110 | 9,36 | 522,1 | 6 |
| 111 | 6,97 | 348 | 6 |
| 112 | 7,1 | 382 | 6 |
| 113 | 7,15 | 400 | 6 |
| 114 | 7,2 | 400 | 6 |
| 115 | 7,25 | 400,2 | 6 |
| 116 | 7,89 | 450,1 | 6 |
| 117 | 3,27 | 425,2 | 2 |
| 118 | 3,21 | 429,2 | 2 |
| 119 | 10,14 | 453 | 6 |
| 120 | 6,42 | 401 | 6 |
| 121 | 6,84 | 421 | 6 |
| 122 | 7,33 | 450,9 | 6 |
| 123 | 6,97 | 454,9 | 6 |

| | | | |
|-----|-------|-------|---|
| 124 | 7,29 | 472,8 | 6 |
| 125 | 7,46 | 472,9 | 6 |
| 126 | 7,04 | 473 | 6 |
| 127 | 7,2 | 473 | 6 |
| 128 | 7,77 | 489 | 6 |
| 129 | 8,23 | 523 | 6 |
| 130 | 9,8 | 393,2 | 3 |
| 131 | 13,17 | 393,2 | 3 |
| 132 | 15,25 | 389,2 | 4 |
| 133 | 28,8 | 389,2 | 4 |
| 134 | 9,09 | 411,2 | 5 |
| 135 | 10,64 | 411,2 | 5 |

HPLC Methode 1: 1 min 99 % A / 1 % B, in 2.5 min auf 100 % B und 1 min 100 % B; A: Wasser (0.1 % TFA), B: Acetonitril (0.1 % TFA); Detektion bei 254 nm; Säule: Chromolith SpeedRod RP 18

HPLC Methode 2: 0.5 min 99 % A / 1 % B, in 2.5 min auf 100 % B und 1 min 100 % B; A: Wasser (0.1 % TFA), B: Acetonitril (0.1 % TFA); Detektion bei 254 nm; Säule: Chromolith SpeedRod RP 18

HPLC Methode 3: Heptan/EtOH 70:30; Detektion bei 254 nm; Säule: Chiralcel OJ

HPLC Methode 4: EtOH; Detektion bei 254 nm; Säule: Chiralcel OJ

HPLC Methode 5: MeOH; Detektion bei 254 nm; Säule: Chiralpak AD

HPLC Methode 6: 2.5 min 80 % A / 20 % B, in 4 min auf 20 % A / 80 % B und 7 min 20 % A / 80 % B; A: Wasser (0.1 % HCOOH), B: Acetonitril (0.1

% HCOOH); Detektion bei 254 nm; Säule: C18 NUCLEODUR (MACHERY NAGEL)

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

5

Beispiel A: Injektionsgläser

10 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

20

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

30

Beispiel D: Salbe

35

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

5

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, dass jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10

Beispiel F: Dragees

15

Analog Beispiel E werden Tabletten gepresst, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

20

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so dass jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

25

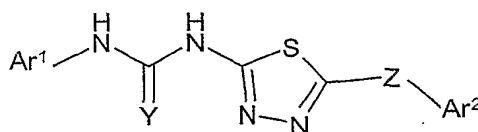
Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30

35

Patentansprüche

1. Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I



worin

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R¹ substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,

Ar² unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R² substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,

Y O, S, CH-NO₂, C(CN)₂ oder N-R⁴,

Z -O-, -S-, -CH₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CHA-, -CHA-(CH₂)_n-, -C(=O)-, -CH(OH)-, -(CHA)_nO-, -(CH₂)_nO-, -O(CHA)_n-, -O(CH₂)_n-, -(CH₂)_nS-, -S(CH₂)_n-, -(CH₂)_nNH-, -NH(CH₂)_n-, -(CH₂)_nNA-, -NA(CH₂)_n-, -CHHal- oder -C(Hal)₂-,

Het ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

R¹, R² unabhängig voneinander A, Ar', OR³, SR³, OAr', SAR', N(R³)₂, NHAr', Hal, NO₂, CN, (CH₂)_nCOOR³, (CH₂)_nCON(R³)_n, COR³, S(O)_mA, S(O)_mAr', NHCOA, NHCOAr', NHSO_mA, NHSO_mAr', SO_mN(R³)₂, -O-(CH₂)_n-N(R³)₂, O(CH₂)_nNHR³, O(CH₂)_nNA₂, O(CH₂)_nC(CH₃)₂(CH₂)_nN(R³)₂, NH(CH₂)_n(CH₃)₂(CH₂)_nN(R³)₂, O(CH₂)_nN(R³)SO_mA, O(CH₂)_nN(R³)SO_mN(R³)A, O(CH₂)_nN(R³)SO_mAr', (CH₂)_nN(R³)SO_mA, (CH₂)_nN(R³)SO_mN(R³)A, (CH₂)_nN(R³)SO_mAr', O(CH₂)_nSO_mA, O(CH₂)_nSO_mN(R³)A, O(CH₂)_nSO_mAr', (CH₂)_nSO_mA, (CH₂)_nSO_mN(R³)A, (CH₂)_nSO_mAr', -NH-(CH₂)_n-NH₂, -NH-(CH₂)_n-NHA, -NH-(CH₂)_n-NA₂, -NA-(CH₂)_n-NH₂, -NA-(CH₂)_n-NHA, -NA-(CH₂)_n-NA₂, -O-(CH₂)_n-Het¹ oder Het¹,

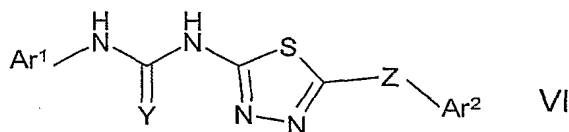
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit durch Thyrosin- und/oder Raf-Kinase/n verursacht, vermittelt und/oder propagiert wird/werden.
- 5 3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit durch A-Raf-, B-Raf- und/oder Raf-1-Kinase verursacht, vermittelt und/oder propagiert wird.
- 10 4. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit eine hyperproliferative Erkrankung ist.
- 15 5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung eine krebsartige Erkrankung ist.
- 20 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, chronische Leukämie oder akute Leukämie ist.
- 25 7. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung nicht krebsartig ist.
- 30 8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung Psoriasis, Endometriose, Vernarbung oder gutartige Prostatahyperplasie ist.
- 35 9. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung eine Entzündung, Arthritis, Helicobacter pylori Infektion, Influenza A, eine

immunologische Erkrankung, eine Autoimmunkrankheit oder eine Immunschwächekrankheit ist.

10. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I eingesetzt wird, worin

Z $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CHA}$, $-\text{CHA}-\text{O}-$ oder $-\text{O}-$ bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

11. Verbindungen allgemeinen Formel VI



worin

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R¹ substituiertes Phenyl,

Ar² unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R² substituiertes Phenyl oder Het,

Y O,

Z $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CHA}-$, $-\text{CHA}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OA})-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ oder $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-$,

Het ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

R¹, R² unabhängig voneinander A, OR³, Hal, NO₂, CN, S(O)_mA, O(CH₂)_nNA₂ oder Het¹,

R³ H oder A,

Het¹ einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nHal, NH₂, =NH, =N-OH, =N-OA und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann,

A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, oder 2,

m 0, 1 oder 2,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

12. Verbindungen gemäß Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese folgende Strukturen aufweisen:

1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff,

1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethansulfonyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-p-tolyl-harnstoff,

1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

- 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 5 1-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 10 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-
phenyl)-harnstoff,
- 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethyl-
phenyl)-harnstoff,
- 15 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-
phenyl)-harnstoff,
- 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-
phenyl)-harnstoff,
- 20 1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 25 1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-
trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,
- 1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-
trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,
- 30 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-
2-yl]-harnstoff,
- 35 1-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 1-[2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-3-[5-(1-
phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[4-Chloro-5-methyl-2-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

5

1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff,

1-(5-Pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

10

1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

15

1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-propyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(4-chloro-phoxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

20

1-[5-(4-Chloro-phoxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

1-[4-Chloro-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

25

1-[4-Chloro-2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-[2-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-harnstoff,

30

1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-propyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

35

1-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(Hydroxy-phenyl-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

- 1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(2-methyl-1-phenyl-propyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 1-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff,
- 5 1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff,
- 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-m-tolyl-
harnstoff,
- 10 1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-m-
tolyl-harnstoff,
- 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(2-methyl-1-phenyl-propyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 15 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 20 1-(3-Chloro-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff,
- 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 25 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,
- 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,
- 30 1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,
- 1-[5-(4-Chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-
3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,
- 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-
ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff,
- 35 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

5

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

10

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

15

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

20

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

25

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

30

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-{5-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

35

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff,

1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

5

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

10

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-{5-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-harnstoff,

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

15

1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(Pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

20

1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(2-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

25

1-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(pyridin-4-yloxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

30

1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(4-chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(4-Chloro-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

35

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-m-tolyl-harnstoff,

1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-phenoxy-methyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-
phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

5

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-
fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

10

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-
fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

15

1-[5-(3,4-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-
fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-
phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

20

1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-
phenoxy-methyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

(S)-1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

25

(R)-1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

(S)-1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff Enantiomer,

30

(R)-1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

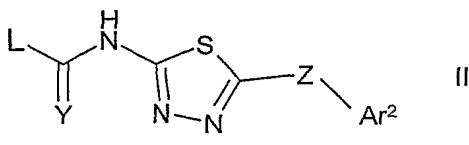
(R)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff

35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, dass man

- 10 a) eine Verbindung der Formel II



15

worin Y, Z und Ar² jeweils die dieselbe Bedeutung haben wie in der herzustellenden Verbindung nach Anspruch 11, und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

20

mit einer Verbindung der Formel III

25



worin Ar¹ dieselbe Bedeutung hat wie in der herzustellenden Verbindung nach Anspruch 11, umsetzt,

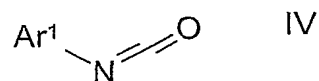
30

oder

35

- c) eine Verbindung der Formel IV

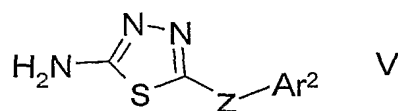
- 108 -



5 worin Ar^1 dieselbe Bedeutung hat wie in der herzustellenden
Verbindung nach Anspruch 11,

mit einer Verbindung der Formel V

10



15

worin Z und Ar^2 jeweils die dieselbe Bedeutung haben wie in
der herzustellenden Verbindung nach Anspruch 11,

umsetzt,

20

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze
umwandelt.

25

14. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß
Anspruch 11 und/oder eines ihrer pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren
Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger-
30 und/oder Hilfsstoffe.

15. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I
35 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,

Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen
in allen Verhältnissen,
und

b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D285/135 C07D417/06 C07D417/12 A61K31/4439 A61K31/433

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| P, X | WO 2004/089929 A (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED; GILL, ADRIAN, LIAM; WOODHEAD, STEVEN; CARR,) 21 October 2004 (2004-10-21) siehe Formel IVb, Seite 29, Definitionen von R5 | 1-10 |
| P, X | WO 2004/058753 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; BEMIS, GUY, W; HARBESON, SCOTT, L) 15 July 2004 (2004-07-15) siehe Verbindung I-16, Seite 15 und Seiten 29, 37 und Formel I und II ----- -/-- | 1-10 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2005

Date of mailing of the international search report

06/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000908

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 03/093250 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; PIOTROWSKI, DAVID, W; ROGERS, BRUCE, N; MC) 13 November 2003 (2003-11-13) siehe Seiten 4-5, Formel (1), Anspruch 8, Beispiel 12, Anspruch 2, elfte Verbindung ----- | 1-14 |
| X | WO 99/20617 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; GAMMILL, RONALD, B; VANDER VELDE, SUSAN; M) 29 April 1999 (1999-04-29) Siehe Formel I , Beispielen und Seite 1 ----- | 1,9 |
| X | DD 241 740 A1 (WILHELM-PIECK-UNIVERSITAET ROSTOCK,DD) 24 December 1986 (1986-12-24) Siehe Beispiel 3 und Formel 3 ----- | 11 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000908

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2004089929 | A | 21-10-2004 | WO 2004089929 A1 | 21-10-2004 |
| WO 2004058753 | A | 15-07-2004 | AU 2003299472 A1 | 22-07-2004 |
| | | | CA 2485429 A1 | 15-07-2004 |
| | | | EP 1501829 A1 | 02-02-2005 |
| | | | WO 2004058753 A1 | 15-07-2004 |
| | | | US 2004038992 A1 | 26-02-2004 |
| WO 03093250 | A | 13-11-2003 | AU 2003265128 A1 | 17-11-2003 |
| | | | WO 03093250 A2 | 13-11-2003 |
| | | | US 2003236287 A1 | 25-12-2003 |
| | | | US 2004249150 A1 | 09-12-2004 |
| | | | US 2004254373 A1 | 16-12-2004 |
| WO 9920617 | A | 29-04-1999 | AU 9802198 A | 10-05-1999 |
| | | | WO 9920617 A1 | 29-04-1999 |
| DD 241740 | A1 | 24-12-1986 | NONE | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000908

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D285/135 C07D417/06 C07D417/12 A61K31/4439 A61K31/433

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| P, X | WO 2004/089929 A (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED; GILL, ADRIAN, LIAM; WOODHEAD, STEVEN; CARR,) 21. Oktober 2004 (2004-10-21) siehe Formel IVb, Seite 29, Definitionen von R5 | 1-10 |
| P, X | WO 2004/058753 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; BEMIS, GUY, W; HARBESON, SCOTT, L) 15. Juli 2004 (2004-07-15) siehe Verbindung I-16, Seite 15 und Seiten 29,37 und Formel I und II ----- -/- | 1-10 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. April 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scruton-Evans, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000908

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | WO 03/093250 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; PIOTROWSKI, DAVID, W; ROGERS, BRUCE, N; MC) 13. November 2003 (2003-11-13) siehe Seiten 4-5, Formel (1), Anspruch 8, Beispiel 12, Anspruch 2, elfte Verbindung ----- | 1-14 |
| X | WO 99/20617 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; GAMMILL, RONALD, B; VANDER VELDE, SUSAN; M) 29. April 1999 (1999-04-29) Siehe Formel I , Beispielen und Seite 1 ----- | 1,9 |
| X | DD 241 740 A1 (WILHELM-PIECK-UNIVERSITAET ROSTOCK,DD) 24. Dezember 1986 (1986-12-24) Siehe Beispiel 3 und Formel 3 ----- | 11 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000908

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|----|--|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| WO 2004089929 | A | | 21-10-2004 | WO | 2004089929 A1 | 21-10-2004 |
| WO 2004058753 | A | | 15-07-2004 | AU | 2003299472 A1 | 22-07-2004 |
| | | | | CA | 2485429 A1 | 15-07-2004 |
| | | | | EP | 1501829 A1 | 02-02-2005 |
| | | | | WO | 2004058753 A1 | 15-07-2004 |
| | | | | US | 2004038992 A1 | 26-02-2004 |
| WO 03093250 | A | | 13-11-2003 | AU | 2003265128 A1 | 17-11-2003 |
| | | | | WO | 03093250 A2 | 13-11-2003 |
| | | | | US | 2003236287 A1 | 25-12-2003 |
| | | | | US | 2004249150 A1 | 09-12-2004 |
| | | | | US | 2004254373 A1 | 16-12-2004 |
| WO 9920617 | A | | 29-04-1999 | AU | 9802198 A | 10-05-1999 |
| | | | | WO | 9920617 A1 | 29-04-1999 |
| DD 241740 | A1 | | 24-12-1986 | KEINE | | |